

Aus dem Institut für Humangenetik der Universität Marburg a. d. Lahn
Direktor: Prof. Dr. G. G. Wendt

Die Bedeutung des Alters von Großeltern und Eltern bei der Freien Trisomie 21

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades der gesamten Medizin
des Fachbereiches Humanmedizin
der Philipps-Universität Marburg an der Lahn

vorgelegt von
Annegret Gente, geb. Huhn
aus Vlotho

Marburg 1978



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41551902_0069

Aus dem Institut für Humangenetik der Universität Marburg a. d. Lahn
Direktor: Prof. Dr. G. G. Wendt

Die Bedeutung des Alters von Großeltern und Eltern bei der Freien Trisomie 21

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades der gesamten Medizin
des Fachbereiches Humanmedizin
der Philipps-Universität Marburg an der Lahn

vorgelegt von
Annegret Gente, geb. Huhn
aus Vlotho

Marburg 1978



Angenommen von dem medizinischen Fachbereich
der Universität Marburg am 24. November 1978

gedruckt mit Genehmigung des Fachbereiches

Dekan: Prof. Dr. Neurath
Referent: Dr. Kaiser
Correferent: Prof. Dr. Wendt

I N H A L T S V E R Z E I C H N I S

	Seite
I. EINLEITUNG	
1. Bedeutung des Mongolismus	1
2. Kurzer geschichtlicher Rückblick	2
II. KLINISCHE SYMPTOME DES MORBUS DOWN	
1. Kopf	3
2. Rumpf und Extremitäten	3
3. Hautleisten	4
4. ZNS, Intelligenz	5
5. Innere Organe	5
6. Stoffwechsel	5
7. Infektabwehr	6
8. Lebenserwartung	7
III. HÄUFIGKEIT DES DOWN-SYNDROMS	8
IV. ZYTOGENETISCHE BEFUNDE BEIM DOWN-SYNDROM	
1. Freie Trisomie	10
2. Translokationen	10
V. ENTSTEHUNG DER TRISOMIE	
1. Meiose	12
2. Chromosomenfehlverteilungen	14
3. Mosaik	15
VI. MÖGLICHE URSACHEN EINER CHROMOSOMENFEHLVERTEILUNG	19
VII. FAKTOREN, DIE EINE CHROMOSOMENFEHL- VERTEILUNG BEGÜNSTIGEN	
1. Einfluß von Viren	21
2. Bedeutung ionisierender Strahlen	23
3. Störungen des Immunsystems	24
4. Zeitpunkt der Befruchtung einer Eizelle	25
5. Regelanomalien, Krankheit, psychische Faktoren	26
6. Familiäre Häufung des Down-Syndroms	26
7. Alter der Eltern mongoloider Kinder	27

	Seite
VIII. URSACHEN FÜR DOWN-SYNDROM- GEBURTEN BEI JUNGEN FRAUEN	31
Eigene Untersuchung des Alters der Eltern und Großeltern:	
IX. MATERIAL	36
X. METHODEN	40
XI. ERGEBNISSE	
1. Alter der Mütter	42
2. Alter der Väter	52
3. Alter der Großeltern	58
4. Durchschnittliches Gebäralter in den einzelnen Jahrgängen	75
XII. DISKUSSION	
1. Zusammenfassung von fünf Arbeiten über die Bedeutung des Alters der Großmütter mongoloider Kinder	80
2. Diskussion der Ergebnisse dieser Arbeit	84
XIII. ZUSAMMENFASSUNG	88
LITERATURVERZEICHNIS	89

I. EINLEITUNG

1. Bedeutung des Mongolismus

Der Mongolismus ist sicherlich die häufigste genetische Erkrankung, die Menschen zu genetischen Beratungsstellen führt. Die Häufigkeit liegt durchschnittlich bei 1:660 Geburten.

Ein bestehendes Krankheitsbild durch einen zytogenetischen Befund abzusichern, ist heute einfach. Schwieriger, jedoch praktisch von größerer Bedeutung ist es, einer werdenden Mutter sagen zu können, wie groß für sie das Risiko ist, ein mongoloides Kind zur Welt zu bringen. Das Risiko ist bekannt für den Fall, daß bei einem Elternteil eine Translokation vorliegt. Man kennt auch das mit dem Alter der Mutter zunehmende Risiko einer freien Trisomie beim Kind. Jedoch auch junge Frauen bekommen mongoloide Kinder, obwohl dafür keine Translokation verantwortlich zu machen ist. Es könnte auch dann eine Chromosomenfehlverteilung während der Spermiogenese oder Oogenese stattgefunden haben. Eine weitere mögliche Ursache wäre aber auch ein Zellmosaik bestehend aus normalen und trisomen Zellen bei einem Elternteil.

Äußerliche Anzeichen können bei solchen Mosaiken sehr gering oder gar nicht vorhanden sein. Das hängt von der jeweiligen Menge und Verteilung der trisomen Zellen im Körper ab. Am ehesten gibt die Anordnung der Hautleisten der Handinnenflächen einen Hinweis. Hier Veränderungen zu erkennen, erfordert jedoch schon eine genauere Untersuchung, die ebenso wie die zytogenetische Untersuchung meist erst unternommen wird, wenn bereits der Verdacht auf eine Translokation oder ein Mosaik besteht, meist hervorgerufen durch die Geburt eines mongoloïden Kindes.

Gegenstand jetziger Untersuchungen ist, auf solche Zellmosaik frühzeitig aufmerksam zu werden und damit das größere Risiko, mongoloide Kinder zu bekommen, zu erkennen. Untersuchungen über das Alter der Mütter und Schwiegermütter junger Frauen, die ein mongoloides Kind bekommen haben, könnten dazu wichtige Hinweise liefern.

2. Kurzer geschichtlicher Rückblick

Das Krankheitsbild des Mongolismus wurde erstmals 1844 von Seguin beschrieben. Langdon-Down lieferte im Jahre 1866 eine Einteilung von Schwachsinnformen, denen er entsprechend der Erscheinungsform und den hervortretenden Charakterzügen Rassenamen zuordnete. So entstand der Name Mongolismus, der später auch als Langdon-Down-Syndrom bezeichnet wurde.

Waardenburg (zit. bei Wunderlich 1970) hatte schon 1932 die Vermutung, daß es sich bei diesem Zustandsbild, das durch die gleichen immer wiederkehrenden Merkmale ausgezeichnet war, um eine Störung der Aufteilung der Chromosomen handeln mußte. Die chromosomale Grundlage für das Krankheitsbild des Mongolismus, das dreifache Vorhandensein des Chromosoms Nr. 21, konnte jedoch erst im Jahre 1959 durch Lejeune, Turpin und Gautier nachgewiesen werden.

II. KLINISCHE SYMPTOME DES MORBUS DOWN

1. Kopf

Auffallend ist immer der kleine Kopf mit flachem Hinterkopf (Brachyzephalie). Die äußeren Ohren sind fehlentwickelt mit kleinen angewachsenen Ohr läppchen und abstehenden Ohrmuscheln (78%)(Wahrmann, Fried 1970). Die Nase ist kurz und abgeflacht. Durch Fehlentwicklung des Kehlkopfes ist die Stimme rauh. Die Haare sind meist glatt, strähnig und schüttern. Die gefurchte Zunge ist vergrößert und ragt aus dem meist offengehaltenen Mund heraus (63%)(Wahrmann, Fried 1970). Eine hohe Wölbung des Gaumens kommt zu 37% vor (König 1959). Die Lidachsen sind schräggestellt, sie steigen nach außen an. Der Epikanthus, das dritte Lid, kommt nach Øster (1953) in 28%, nach König (1959) in 40% und nach Wahrmann und Fried (1970) in 76% der Fälle vor. Schräge Lidachsen und Epikanthus verschwinden häufig bei älteren Mongoloiden. Die Iris weist häufig eine weiße kreisförmig angeordnete Fleckelung auf (Brushfield-Spots) (68%)(Wahrmann, Fried 1970). Häufig bestehen Strabismus, Katarakt durch Stoffwechselstörung (50%) (König 1959), Kurz- oder Weitsichtigkeit.

2. Rumpf und Extremitäten

Mongoloide Kinder bleiben in der Regel im Längenwachstum gegenüber der Norm zurück. Im Alter von 16-18 Jahren sind Jungen im Durchschnitt nicht größer als 155 cm, Mädchen nicht größer als 146 cm (Pfeiffer 1971). Mongoloide haben kurze und plumpe Extremitäten. Infolge Verkürzung der Mittelphalanx ist der fünfte Finger meist besonders kurz und zusätzlich etwas gekrümmt (Brachymesophalangie und Klinodaktylie)(48%)(Øster 1953). Bekannt ist

die sog. Vierfinger- oder Affenfurche, die sich quer über die ganze Handinnenfläche unterhalb aller vier Finger erstreckt, normalerweise aber nur von der ulnaren Handkante bis etwa unterhalb des Mittelfingers zieht (30-40%) (Øster 1953, Wahrmann, Fried 1970). Zwischen erster und zweiter Zehe besteht oft ein weiter Abstand (Sandalenlücke), der sich in Form einer pathologischen Furche auf die Fußsohle fortsetzt (67%) (Wahrmann, Fried 1970).

In 30% der Fälle von Down-Syndrom fehlt das 12. Rippenpaar (Beber et al. 1966). Das Becken ist ausladend und abgeflacht, im craniocaudalen Durchmesser verkürzt, im lateralen Durchmesser verbreitert.

3. Hautleisten

Bei mongoloiden Kindern finden sich häufig nicht normale Hautleisten an Händen und Füßen. Zu diesen Anomalien zählt der Triradiuswinkel: Unter einem Triradius versteht man den Treffpunkt dreier Felder, die alle aus gebogenen, parallel angeordneten Hautleisten bestehen. Auf der Handinnenfläche befinden sich normalerweise vier solcher Triradien, je einer an der Basis jedes Fingers. Diese werden mit den Buchstaben a, b, c und d bezeichnet. Ein weiterer Triradius t befindet sich ungefähr in der Nähe der Basis des vierten Mittelhandknochens. Für Mongoloide ist eine zentrale Position des Triradius t charakteristisch, der mit den Punkten a und d einen Winkel von 80° einschließt, statt der normalen 48° . Typisch ist ferner das Überwiegen von Schleifenformen der Hautleisten auf den Fingerspitzen gegenüber Wirbel- und Bogenmustern. Die Gesamtzahl der Hautleisten ist beim Down-Syndrom auffallend konstant, was man bei genetisch Gesunden nicht sagen kann (Penrose 1963, Schaumann, Alter 1976, Reed

et al. 1970, Penrose 1964).

4. ZNS, Intelligenz

Das Hirngewicht Mongoloider ist vermindert, Cerebellum, Brücke und Medulla minderentwickelt (50%), das Windungsrelief vereinfacht. Es zeigen sich Spuren vorzeitiger Abbauvorgänge wie Verfettung und Sklerose. Ein hypoplastisches Gefäßnetz führt zu anoxämischen Prozessen. Die graue Substanz des Rückenmarks ist hypoplastisch, der Zentralkanal erweitert, das Ependym vermehrt (Pfeiffer 1971, Solitaire, Lamarche 1967).

Die Intelligenz ist stark herabgesetzt. Ein IQ von 45 wird von 6-7%, ein IQ von 54 nur noch von 1-2% der Kinder erreicht. Die oberste IQ-Grenze liegt bei 70 (Dunsdon et al. 1960, Sever et al. 1970). Besonders fehlt die Fähigkeit zum abstrakten Denken, während Erinnerungsvermögen und Imitationsfähigkeit gut sind.

5. Innere Organe

Bei den Mißbildungen innerer Organe sind die Herzfehler besonders häufig. Die Angaben schwanken zwischen 12 und 44%, im Selektionsmaterial gehen sie bis zu 75% (Pfeiffer 1971). Vor allem werden Septumdefekte, persistierender Ductus Botalli oder Anomalien der Mitral- oder Trikuspidalklappe gefunden. Andere häufige Mißbildungen sind Duodenalatresie, Megacolon congenitum, Analatresie und Duodenalstenose, hervorgerufen durch ein Pankreas anulare (Pfeiffer 1971).

6. Stoffwechsel

Bei Mongoloiden ist eine Erhöhung der Aktivität bestimmter Enzyme gefunden worden: Galaktose-1-phosphat-Uridyltransferase (Brand et al. 1963), Erythrozyten-Galaktokinase (Donnel et al.

1965), Erythrozyten-Phosphohexokinase (Pfeiffer 1971), Leukozytenphosphatase (Alter et al. 1962, Trubowitz et al. 1962).

7. Infektabwehr

Mongoloide neigen gehäuft zu Infektionen, vor allem der oberen Luftwege. Begünstigende Faktoren sind die mangelnde Pneumatisation der Nasennebenhöhlen und die durch Verengung der Nasengänge vorwiegende Mundatmung (Pfeiffer 1971). Zudem scheint eine Schwächung des Immunsystems vorzuliegen. Das Immunglobulin G ist bei Säuglingen vermindert (Sever et al. 1970). Miller et al. (1970) fanden zusätzlich eine Veränderung der molekularen Struktur des IgGs. Eine Hepatitis geht bei Mongoloiden meist in die chronisch persistierende Form über (Blumberg et al. 1970).

Einige Autoren (Mellon et al. 1963, Burzio et al. 1965, Fialkow et al. 1971) haben wiederum ein vermehrtes Vorkommen von Schilddrüsenautoantikörpern bei Mongoloiden gefunden, worauf sie das gehäufte Auftreten einer Schilddrüsenunterfunktion, eines Myxödems, zurückführen. Jedoch ist auch erwiesen, daß bei Mongoloiden in der Hypophyse die chromophoben Zellen vermindert sind, ihre thyreotrope Funktion wahrscheinlich gestört ist (Pfeiffer 1971). Damit wäre eine Schilddrüsenunterfunktion auch zu erklären.

Erwähnenswert ist auch die häufige Kombination von Leukämie und Mongolismus (Miller 1970, Sever et al. 1970, Edwards 1970). Lejeune (1964) rechnet damit, daß für Mongoloide das Risiko, an einer akuten Leukämie zu sterben, etwa 20mal größer ist als für normale Kinder. Stark und Mantel (1966) fanden unabhängig vom Vorhandensein eines

Morbus Down ein höheres Alter der Mütter von Kindern, die an Leukämie erkrankt waren. Möglicherweise werden Trisomie 21 und Leukämie unabhängig voneinander durch ein erhöhtes mütterliches Alter begünstigt.

8. Lebenserwartung

Record und Smith (1955) gaben folgende Daten über die Lebenserwartung mongoloider Kinder heraus:

Von 1000 Mongoloiden überlebten

die 1. Lebenswoche	714	Kinder
den 1. Lebensmonat	629	Kinder
das 1. Lebensjahr	456	Kinder
das 5. Lebensjahr	403	Kinder

Sever et al. (1970) gaben als häufigste Todesursachen an: 1. Herzfehler, 2. Pneumonie, 3. Leukämie, 4. Megacolon congenitum, 5. Infektionen der oberen Luftwege. Die genannten Daten über die Lebenserwartung gründen sich auf Angaben aus den Jahren 1942 - 1952. Da inzwischen die Säuglingssterblichkeit geringer und die ärztliche Versorgung besser geworden sind, kann man annehmen, daß mongoloide Kinder jetzt im Durchschnitt älter werden (Wunderlich 1970).

III. H Ä U F I G K E I T D E S D O W N - S Y N D R O M S

Die in der Tabelle (S. 9) angegebenen Werte über die Häufigkeit des Down-Syndroms entstammen statistischen Erhebungen aus verschiedenen Ländern und Zeiträumen. Es läßt sich ein Durchschnittswert von 1:660 ausrechnen. Die geringste Häufigkeit wurde 1951 mit 1:873 in Washington D.C. und 1970 mit 1:869 in den USA gefunden, während das Down-Syndrom mit einer Häufigkeit von 1:478 bzw. 1:457 in Honolulu und Jerusalem außerordentlich häufig vorkommt. Die Unterschiede zwischen den von den verschiedenen Untersuchern gefundenen Werten können durch unterschiedliche Untersuchungsmethoden und durch Zufall bedingt sein. Es gibt jedoch einige Gründe, womit man ein tatsächliches Vorhandensein dieser Unterschiede erklären könnte. Lebensstandard, Tradition und Religion der verschiedenen Völker könnten sich beispielsweise auf das Heiratsalter und die Kinderzahl in den Familien und damit auf das Gebäralter der Frauen auswirken, welches wiederum die Häufigkeit des Syndroms beeinflußt. Langwierige Berufsausbildungen tragen sicherlich zu einem Heraufsetzen des Gebäralters bei. Andererseits dürfte die Geburtenkontrolle zum Sinken des durchschnittlichen Gebäralters führen, wodurch dann die Zahl der Mongoloidengeburten zurückgehen müßte (Øster 1956, Penrose 1967, Richards 1967, Mikkelsen 1971). Dieser Trend geht aus der vorliegenden Tabelle, die nur Werte aus Untersuchungen bis einschließlich 1970 enthält, nicht hervor. Zwei der Erhebungen sind in London durchgeführt worden: 1951 von Carter und McCarthy und 1963 von Polani. Demnach ist die Häufigkeit von Down-Syndrom-Geburten in London im Zeitraum von 1951-1963 sogar von 1:666 auf 1:595 gestiegen.

T A B E L L E
Häufigkeit des Down-Syndroms

Jenkins	1933	Chicago	1:636
Penrose	1938	England	1:629
Parker	1950	Washington D.C.	1:873
Hug	1951	Zürich	1:520
Carter	1951	London	1:666
McCarthy			
Øster	1953	Kopenhagen	1:765
Malpas	1957	Liverpool	1:776
Pleydell	1957	Northamptonshire	1:613
Collmann	1962	Victoria (Austr.)	1:688
Stoller			
Schull	1962	Hiroshima, Nagasaki	1:785
Neel			
Wagner	1962	Honolulu	1:478
Jaworska	1962	Polen	1:574
Smith	1963	USA	1:630
Polani	1963	London	1:595
Sever et al.	1970	USA	1:869
Wahrmann	1970	Jerusalem	1:457
Fried			

(z.T. zit. bei Spellman 1966, Penrose, Smith 1966,
Lejeune 1964, Wunderlich 1970)

IV. ZYTOGENETISCHE BEFUNDE BEIM DOWN-SYNDROM

Dem komplexen Krankheitsbild des Down-Syndroms liegt eine Chromosomenstörung zugrunde. Das genetische Material im Zellkern ist vermehrt. Genetisch müssen zwei Formen des Down-Syndroms unterschieden werden, die freie Trisomie und die Translokationstrisomie. Die klinischen Erscheinungen sind bei beiden Formen gleich.

1. Freie Trisomie

Etwa 95-96% (Wahrmann, Fried 1970, Breg 1970, Lejeune 1970, Uchida 1970, Wendt, Theile 1974) aller Mongoloiden haben im Zellkern ein überzähliges Chromosom. Das Chromosom Nr. 21 liegt nicht wie normalerweise alle Autosomen doppelt sondern dreifach vor. Diese freie Trisomie entsteht fast immer durch eine Neumutation. Man spricht deshalb auch von der "nicht erblichen Form des Down-Syndroms". Die Häufigkeit der Geburten von Kindern mit freien Trisomien nimmt mit dem Alter der Mutter zu.

2. Translokationen

Bei 4-5% der Mongoloiden liegt eine sog. Translokation vor. Eines der Chromosomen Nr. 21 ist dabei an ein anderes Chromosom angeheftet. Die Anzahl der Chromosomen ist normal, das genetische Material jedoch vermehrt.

Ein Chromosom Nr. 21 findet sich in solch einem Fall fast immer auf einem Chromosom der Gruppen D oder G. Dabei handelt es sich zu 44% um D/G-Translokationen, zu 56 % um G/G-Translokationen. Beim D/G-Typ entstehen 51% spontan. Die übrigen 49% sind ererbt. Beim G/G-Typ handelt es sich in 94% um eine Neumutation und nur 6% sind ererbt.

"Vererbt werden " kann das Down-Syndrom

in dem Fall, daß ein Elternteil Träger einer sog. balancierten Translokation ist. Dabei befinden sich im Zellkern insgesamt nur 45 Chromosomen. Das genetische Material des Chromosoms Nr. 21 ist wie normal zweifach vorhanden. Es existiert dabei jedoch nur ein freies Chromosom Nr. 21. Menschen mit einer balancierten Translokation sind selbst phänotypisch völlig normal, haben aber ein erhöhtes Risiko, mongoloide Kinder zu bekommen.

Bei einer balancierten D/G-Translokation betrüge die theoretische Wahrscheinlichkeit für mongoloide Nachkommenschaft 33%. Der tatsächliche Prozentsatz liegt jedoch bei 10-13%, wenn die Mutter Trägerin, bei 3-5%, wenn der Vater Träger der balancierten Translokation ist (Wendt, Theile 1974). Dies läßt sich auf eine Selektion gegen die trisomen Keimzellen zurückführen, die sich bei den Spermien stärker auszuwirken scheint als bei den Oozyten.

Bei einer G/G-Translokation muß man die Verbindung eines Chromosoms Nr. 21 mit seinem homologen Chromosom von der mit einem Chromosom Nr. 22 unterscheiden. Ist die Mutter Trägerin einer balancierten Translokation 21/22, liegt das Risiko, ein mongoloides Kind zu bekommen, bei etwa 10%. Ist der Vater Träger dieser Anomalie, liegt das Risiko unter 5% (Wendt, Theile 1974). Existiert bei einem Elternteil eine balancierte Translokation 21/21, so wird jedes der lebensfähigen Kinder mongoloid sein.

Beim Translokationsmongolismus gibt es keinen Zusammenhang zwischen Häufigkeit und mütterlichem Alter. Für die folgenden Betrachtungen, bei denen nur das Problem der freien Trisomie abgehandelt wird, hat er daher keine Bedeutung.

V. ENTSTEHUNG DER TRISOMIE

Die dem Krankheitsbild des Morbus Down zugrundeliegende freie Trisomie 21 entsteht durch einen Fehler bei der Verteilung der Chromosomen auf zwei Tochterzellkerne während der meiotischen Teilungen der Keimzellen.

1. Meiose

Einer Kernteilung geht gewöhnlich eine S-Phase voraus, in der sich die Chromosomen durch semikonservative Reduplikation verdoppeln. Die entstandenen Chromatiden werden bei der Kernteilung so auf die Tochterkerne verteilt, daß beide bezüglich der genetischen Information identisch sind.

Die Reifungsteilungen der Keimzellen führen zu einer Reduktion auf einen einfachen (haploiden) Chromosomensatz, indem nach einer einzigen S-Phase zwei Kernteilungen erfolgen. Durch die Verschmelzung zweier haploider Zellkerne bei der Befruchtung einer Eizelle durch ein Spermium entsteht dann eine Zygote mit einem normalen doppelten (diploiden) Chromosomensatz.

Die erste Reifungsteilung der Oogonien beginnt bereits im weiblichen Fetus. Nach der identischen Reduplikation der Chromosomen folgt die Prophase, die in verschiedene Stadien eingeteilt wird (Abb. S. 17 u. 18). Im Leptotänstadium werden lange Chromosomenfäden sichtbar. Jeweils homologe Chromosomen lagern sich im Zygotän aneinander. Diesen Vorgang bezeichnet man als Synapse. Nach weiterer Verkürzung und Verdickung (Pachytän) lassen sich je vier parallel liegende Stränge, Chromatiden, erkennen (Diplotän), die Überkreuzungen, sog. Chiasmata, aufweisen. Die Chiasmata führen zum Stückaustausch zwischen homologen Chromosomen. Man nennt

diesen Vorgang Crossing-over. Im folgenden Stadium (Diakinese) rücken die homologen Chromosomen auseinander.

Nach Formation der Äquatorialplatte (Metaphase) werden die Chromatiden jeweils homologer Chromosomen von sich kontrahierenden Spindelfasern zu den entgegengesetzten Zellpolen gezogen (Anaphase). Homologe Chromosomen werden also getrennt. Danach entspiralisieren sich die Chromosomen nicht völlig, wie das bei der Mitose der Fall wäre, sondern bleiben als Einheiten erkennbar.

Zu Beginn der mitoseartig ablaufenden zweiten meiotischen Teilung formieren sich die Chromatiden erneut in der Äquatorialplatte. Es erfolgen Trennung der gepaarten Chromatiden und Wanderung zu den entgegengesetzten Zellpolen. Jetzt erst bilden sich die neuen Kern- und Zellmembranen der entstandenen vier haploiden Zellen aus.

Im weiblichen Organismus enthalten drei dieser Zellen, die sog. Polkörperchen, kaum Dottermaterial, sind daher sehr klein und nicht lebensfähig. Nur eine fast das ganze Dottermaterial enthaltende große Eizelle wird befruchtungsfähig.

Die Prophase der 1. meiotischen Teilung einiger Keimzellen beginnt bei der Frau schon etwa in der 13. Woche des fetalen Lebens. Mit zunehmendem Alter des Organismus beginnen immer mehr Zellen mit der Meiose, und bei der Geburt befindet sich die Mehrheit bereits im Diplotänstadium, in dem die Chromosomen, noch nicht völlig kontrahiert, gepaart zu erkennen sind. In diesem Stadium erfolgt die Ausbildung der Spindelfasern. Das späte Diplotänstadium ist ein Ruhestadium, in dem die Oozyten bis zur Ovulation verbleiben, die wahrscheinlich der Stimulus für den Beginn der 2. meiotischen Teilung

ist (Klinger et al. 1970). Das kann im Extremfall bis zum Eintritt der Menopause dauern. Die Wahrscheinlichkeit, daß Oozyten in die Ovulation eintreten, die lange im Ruhestadium gewesen sind, nimmt mit steigendem Alter einer Frau zu (Manotaya, Potter 1963, Kelsall 1963, Buck et al. 1966).

2. Chromosomenfehlverteilungen

Eine Chromosomenfehlverteilung kann während einer Kernteilung durch folgende Mechanismen verursacht werden (Penrose, Smith 1966):

1. Die Paarung zweier homologer Chromosomen erfolgt nicht.
2. Homologe Chromosomen paaren sich, fallen jedoch ohne Chiasmabildung frühzeitig wieder auseinander.
3. Homologe Chromosomen fallen infolge mangelhafter Chiasmabildung wieder auseinander.
4. Non-disjunction

Unter Non-disjunction versteht man das Nichtauseinanderweichen der homologen Chromosomen bzw. der Chromatiden in der Anaphase. Beide Chromosomen oder Chromatiden werden dann zum gleichen Zellpol gezogen.

Chromosomenfehlverteilungen treten sowohl bei der Meiose als auch bei der Mitose mit zunehmendem Alter des Organismus häufiger auf. Das zeigt z.B. die Zunahme der Häufigkeit von Aneuploidien in Lymphozyten des Blutes (Stark, Mantel 1966 und 1967). In alten Mäusen wurde ein bedeutend höherer Prozentsatz an Eizellen mit Chromosomenanomalien gefunden (Talbert, Krohn 1966). Möglicherweise sammeln sich diese anomalen Eizellen im Laufe des Lebens im Ovar an, dadurch, daß Eizellen mit normalem Chromosomenbestand bevorzugt zur Ovulation gelangen (Richards 1973).

Mit einer Fluoreszenz-Marker-Methode läßt sich sicher nachweisen, daß eine Chromosomenfehlverteilung bei beiden meiotischen Teilungen stattgefunden haben kann (Mikkelsen et al. 1976, Wagenbichler et al. 1976).

Sicherlich kommen Chromosomenfehlverteilungen in der Spermiogenese wie in der Oogenese vor (Stewart 1962). Jedoch nimmt man an, daß chromosomal abnorme Spermien durch die Konkurrenz mit den normalen Spermien relativ selten zur Befruchtung einer Eizelle kommen (Penrose 1961, 1962 und 1965, McKay 1965, Stoller, Collmann 1965). Dadurch ist väterliche Non-disjunction als Ursache für die Trisomie aber nicht auszuschließen. Mit der schon erwähnten Fluoreszenz-Marker-Methode ließ sich nachweisen, daß sogar vermutlich in mehr als einem Drittel aller Fälle von Trisomie 21 zwei der Chromosomen Nr. 21 des Kindes vom Vater und nur eines von der Mutter stammen (Mikkelsen 1967, Sasaki, Hara 1973, Licznarski, Lindsten 1972, Robinson 1973, Uchida 1973, Mikkelsen et al. 1976, Wagenbichler et al. 1976).

3. Mosaike

Tritt eine Non-disjunction während der mitotischen Teilungen der aus der Verschmelzung von Eizelle und Spermium entstandenen Zygote auf, so entstehen dabei eine Zelle mit 45 und eine Zelle mit 47 Chromosomen. Die monosomen Zellen gehen wahrscheinlich zugrunde, während sich die trisomen Zellen zusammen mit den übrigen normalen Zellen weiter mitotisch teilen (Penrose, Smith 1966). In dem entstehenden Organismus entwickeln sich zwei Zelllinien, es entsteht ein Zellmosaik. Dabei können die trisomen Zellen in unterschiedlichem Ausmaß an den verschiedenen Stellen des Körpers verteilt sein.

M I T O S E

Prophase:

Sichtbarwerden der
Chromosomenfäden

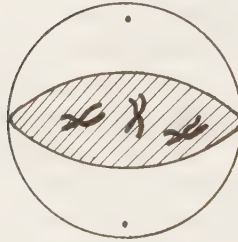


Metaphase:

Verkürzung und Ver-
dickung der Chromo-
somen

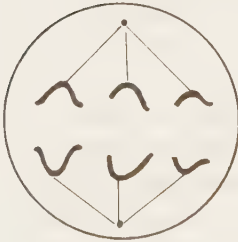


Anordnung der Chromo-
somen in der Äquato-
rialplatte



Anaphase:

Auseinanderweichen
der Chromatiden



Telophase:

Entspiralisierung
der Chromosomen



Ausbildung neuer Kern-
membranen



M E I O S E I

(Trennung homologer Chromosomen)

Prophase:



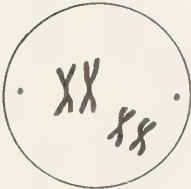
Leptotän



Zygotän



Pachytän



Diplotän

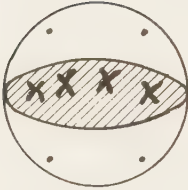


Metaphase

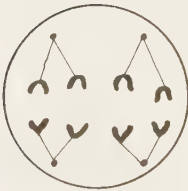


Anaphase

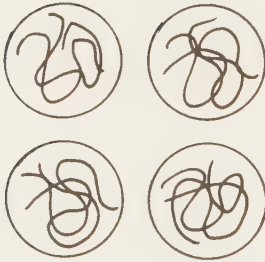
MEIOSE II
(Trennung der Chromatiden)



Metaphase



Anaphase



Telophase

VI. M Ö G L I C H E U R S A C H E N E I N E R C H R O M O S O M E N F E H L V E R T E I L U N G

Wie bereits erwähnt, erfolgt während der bei der Meiose verlängerten Prophase die Ausbildung der Spindel, die die Chromosomen in der Anaphase zu den Zellpolen ziehen soll. Degenerationerscheinungen der Spindel können Chromosomenfehlverteilungen zur Folge haben. Es wurden Deformation, Fragmentierung, Auflösung und Hypertrophie der Spindelfasern gefunden (Mikamo 1968).

Chromosomen können infolge mangelnder Chiasmabildung frühzeitig auseinanderfallen. Die Dauer des verlängerten Diplotänstadiums könnte für die Reduzierung der Chiasmahäufigkeit von Bedeutung sein. Die Chiasmabildung geschieht im Zygotän- oder Pachytänstadium zwischen den in der Synapse gepaarten Chromosomen. Die Chiasmabildung in Säugetier-oocyten geschieht demnach im fetalen Ovar und nicht erst im erwachsenen Leben während des Diplotänstadiums (Henderson, Edwards 1968, Richards 1973, Lange et al. 1975, Noyes 1970).

In Mausoozyten fand man mit zunehmendem Alter eine Abnahme der Chiasmahäufigkeit (Gosden, Walters 1974, Henderson, Edwards 1968). Arbeit mit *Drosophila melanogaster* zeigte, daß eine Zunahme von Chromosomenfehlverteilungen mit einer Abnahme der Crossing-over-Rate einhergeht (Bodmer 1961).

Die zur RNS-Bildung dienenden Nukleolen sitzen auf Organisatoren der Satelliten-tragenden Chromosomen (13, 14, 15, 21 und 22), die am häufigsten dreifach in einer Zelle gefunden werden. Diese Nukleolen verschmelzen oft in der frühen G_1 -Phase, der im Zellzyklus der Mitose folgenden Phase. Altersgebundene Faktoren könnten über den Nukleolus einen Anstieg von Non-disjunction bewirken (Ed-

wards 1962, Malcolm et al. 1961, Evans 1967, Bodensteiner, Zellweger 1971, Cooke, Curtis 1974, Curtis 1974, Orye 1974).

Alternde Gehirnzellen verlieren RNS-Cistrons. Die Nukleolen als Hauptorte der RNS-Synthese verbleiben mit zunehmendem Alter länger, um die erforderliche Menge an RNS zu produzieren. Die Anzahl verschmolzener Nukleoli nimmt mit dem Alter ab. Wenn das zu einer längeren Persistenz der Nukleolen führt, könnte es dadurch zu einem höheren Risiko zur Non-disjunction kommen (Cooke, Curtis 1974).

Die Paarung homologer Chromosomen könnte durch Heterogenität verhindert werden, z.B. durch eine heterozygote Inversion, Duplikation oder andere Anomalien (Penrose, Smith 1966, Lejeune 1964, Therkelsen 1964, Mikkelsen 1966, 1967 und 1971, Portin 1974, Dhadi, Pfeiffer 1972, Hsu et al. 1971, Hamerton et al. 1965, Mikkelsen, Stene 1972, Penrose 1965, Uchida 1970, Edwards 1970). Obwohl ein abnormes Chromosom keinen phänotypisch in Erscheinung tretenden Effekt auf den Träger haben mag, kann es bei der Nachkommenschaft Anomalien auf Grund einer Störung der Meiose hervorrufen (Juberg, Jones 1970).

VII. FAKTOREN, DIE EINE
CHROMOSOMENFEHLVERTEILUNG
BEGÜNSTIGEN

1. Einfluß von Viren

Es besteht die Hypothese, daß ein infektiöses Agens, wahrscheinlich ein Virus, zur Zeit der Meiose oder der frühen Mitosen in irgendeiner Weise auf die Eizelle in der alternden Mutter einwirkt. Es kann sein, daß es sich dabei um ein bisher unbekanntes spezielles Virus handelt, das z.B. das Down-Syndrom verursacht. Wahrscheinlicher wäre es aber, daß eine solche Einwirkung auf die allgemeinen Eigenschaften von Viren oder einer Gruppe von Viren zurückzuführen ist. Es könnte sein, daß endokrine oder metabolische Veränderungen in der alternenden Frau die Eizelle für solche Virusattacken besonders empfindlich machen (Stoller, Collmann 1965, Penrose, Smith 1966). Das Virus könnte sich direkt oder über die Immunitätslage der Frau auswirken (Collmann, Stoller 1965, Nichols et al. 1962).

Die Wechselwirkung zwischen Virus und Zelle kann zu Brüchen und Pulverisierung der Chromosomen, sowie zur Veränderung ihrer Gesamtzahl führen (Nichols 1972). Leichtere virusbedingte Chromosomenveränderungen, beispielsweise Einbau temperenter Viren in die DNS der Wirtszelle, könnten zu Heterogenität und damit sekundär zu Chromosomenfehlverteilungen führen.

Es gibt ein Virus, daß sich vorzugsweise in Verbindung mit den Mikrotubuli der in der Prophase sich ausbildenden Spindel vermehrt (Robinson et al. 1969).

Es könnte sein, daß Viren sich auf den Nukleolus der Eizelle auswirken und so zu einem Fehler bei der Trennung der Chromatiden in der Mei-

ose führen. Das ist besonders gut vorstellbar, wenn es sich bei den Viren um DNS-Viren handelt, die sich innerhalb des Nukleolus der Wirtszelle reduplizieren. Eine Größenzunahme des Nukleolus ist bei allen untersuchten intranuklearen DNS-Virusinfektionen beobachtet worden (Collmann, Stoller 1962a, Evans 1967).

Nichols et al. (1962) sahen einen Zusammenhang zwischen Maserninfektionen und dem Auftreten von Chromosomenbrüchen, Pleydell (1957) zwischen Scharlach und Chromosomenveränderungen. Robinson et al. (1969) erkannten Parallelen von Virusinfektionen zu Geschlechtschromosomenanomalien.

Es wurde ferner herausgefunden, daß Kontakt mit infektiöser Hepatitis zur Konzeptionszeit bei Müttern mongoloider Kinder häufiger war als bei Müttern gesunder Kinder (Kucera 1970, Giraldo et al. 1966, Collmann, Stoller 1965). El Alfi et al. (1964) fanden, daß sich im Serum von an infektiöser Hepatitis erkrankten Patienten ein Agens befinden muß, das vermehrt Chromosomenbrüche hervorruft.

Mehrfach ist untersucht worden, ob das Auftreten von Down-Syndrom mit Virusepidemien zusammenfällt oder jahreszeitliche oder örtliche Schwankungen zeigt.

Collmann und Stoller (1962a, 1963, 1965) fanden, daß bei infektiöser Hepatitis als auch beim Down-Syndrom periodische Schwankungen mit einem 7-Jahres-Intervall zwischen epidemischen Häufungen auftreten. Von allen meldepflichtigen infektiösen Krankheiten zeigte nur das Auftreten von infektiöser Hepatitis diese signifikante Übereinstimmung.

Kucera (1970) fand, daß "Down-Syndrom-Epidemien" zwischen Hepatitisepidemien aufgetreten waren und mißt daher anikterischen Hepatitisformen eine besondere Bedeutung zu.

Wenn der infektiöse Faktor beständig wäre, dürfte es keine jährlichen oder räumlichen Schwankungen im Auftreten von Down-Syndrom geben, es sei denn, es gibt Unterschiede in der Alterszusammensetzung jeweils zusammenhängender Bevölkerungsgruppen. Es scheint aber, daß es keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Altersverteilungen der Mütter mongoloider Kinder in Gebieten und Jahren mit gehäuftem bzw. geringem Vorkommen dieses Syndroms gibt (Stoller, Collmann 1963).

Leck (1966) bemerkte zwar einige jahreszeitliche Schwankungen, fand die zeitliche Verteilung von Down-Syndrom-Geburten aber doch bemerkenswert einheitlich. Sie zeigte nach einer Hepatitisepidemie keine bedeutende Veränderung.

Stark und Mantel (1967) konnten im Zeitraum von 1950-1964 keine besonderen Häufungen von Down-Syndrom-Geburten in Michigan nachweisen. Da sie keine bedeutenden zeitlichen und räumlichen Variationen gefunden haben, halten sie die Ursache, wenn es sich um eine einzige handelt, für relativ konstant.

2. Bedeutung ionisierender Strahlen

Über den Einfluß ionisierender Strahlen auf die Non-disjunction sind die Befunde und Meinungen unterschiedlich. Uchida (1962), Uchida und Curtis (1961), Uchida et al. (1968) und Cohen und Lilienfeld (1970) fanden eine größere Empfindlichkeit für Non-disjunction durch Bestrahlung mit einer Zunahme des mütterlichen Alters.

Andere sind der Meinung, daß der Effekt von Bestrahlung der Mütter auf das Vorkommen mongoloider Kinder relativ klein ist und entsprechend keine ätiologische Bedeutung hat (Carter et al. 1961, Schull, Neel 1962; Stevenson et al. 1970, McDonald 1972, Marmol et al. 1969, Wald et al. 1970 und

Schuman, Gullen 1970).

Gosden und Walters (1974) fanden aber, daß nach Bestrahlung in alten Mäusen bedeutend mehr abnorme Oozyten waren als in jungen Mäusen. Bei den relativ geringen Dosen, mit denen Menschen normalerweise bestrahlt werden, mag ein Zusammenhang von Bestrahlung und Down-Syndrom-Geburten nicht statistisch signifikant nachweisbar sein.

3. Störungen des Immunsystems

Es scheint, daß häufig Autoimmunität der Schilddrüse bei der Mutter einer Schwangerschaft mit einem mongoloiden Kind vorausgeht. Autoimmunität der Schilddrüse und andere Thyreopathien sind bei Müttern mongoloider Kinder und bei Verwandten dieser Mütter vermehrt nachgewiesen worden (Fialkow 1967, 1970 und 1971, McDonald 1972, Uchida 1970). Virusinfektionen der Mutter könnten zu dieser Autoimmunität führen und chromosomale Aberrationen in der Nachkommenschaft hervorrufen (Fialkow 1964, 1970 und 1971).

Man kann annehmen, daß Autoimmunität der Schilddrüse zum Teil genetisch bedingt ist. So scheint es vernünftig anzunehmen, daß diese Autoimmunität einer Frau die Anwesenheit eines Faktors anzeigt, der sie prädestiniert, ein Kind mit Down-Syndrom zu bekommen (Fialkow 1971).

Die Frage nach einem Faktor, der sowohl mit Virusinfektionen als auch mit Autoimmunität, allgemein mit Antikörperbildung zu tun hat, führt zum Immunsystem.

Burch (1969) und Rundle et al. (1974) nehmen an, daß Chromosomenfehlverteilungen durch einen autoaggressiven Angriff auf die Keimzellen verursacht werden, dem ein zur Bildung von Autoantikörpern befähigter Klon mutierter Zellen des

Wachstums-Kontroll-Zentrums zugrundeliegt.

Emanuel et al. (1972) zeigen die Möglichkeit auf, daß junge Mütter mongoloider Kinder Frauen sind, bei denen der Alterungsprozeß schneller als durchschnittlich abläuft. Das häufigere Auftreten von Immunsystemstörungen, die eher typisch für ältere Menschen sind, spräche dafür. Außerdem fanden die Autoren, daß junge Mütter mongoloider Kinder häufiger graue Haare haben als Kontrollpersonen gleichen Alters. Thompson (1972) wendet jedoch ein, daß diesem beschleunigten Alterungsprozeß auch äußere Faktoren zugrundeliegen können, da die Erziehung eines behinderten Kindes sicherlich mehr Anforderungen an eine Mutter stellt als die eines gesunden Kindes.

4. Zeitpunkt der Befruchtung einer Eizelle

Für Non-disjunction von Bedeutung sein könnten: Verzögerung der Befruchtung einer Eizelle nach der Ovulation, Häufigkeit des Geschlechtsverkehrs und Unregelmäßigkeit und Überspringen des Menstruationszyklus (Ingalls 1972).

Bei Hamstern und Ratten konnte gezeigt werden, daß Eizellen, die nach mehreren Stunden noch unbefruchtet geblieben waren, chromosomale Veränderungen entwickelten (Talbert, Krohn 1966, Butcher, Fugo 1967).

Durch Behandlung mit niedriger Temperatur von reifen Eizellen, die im Ovar zurückgehalten worden waren, kam es bei *Drosophila melanogaster* zu genetischen Störungen (Tokunaya 1970).

German (1968) fand nach verzögerter Befruchtung gehäuft hyperdiploide, hypodiploide und Mosaikembryonen. Zytogenetische Untersuchungen der Oozyte, die mehrere Stunden lang unbefruchtet in der Tube geblieben war, hatten keine Zerstreuung

der Chromosomen der Metaphaseplatte der angehaltenen zweiten Reifungsspindel gezeigt. Noyes (1970) nimmt an, daß durch verspätete Ovulation oder Befruchtung einer Eizelle eher schwere Chromosomenstörungen als die Trisomie 21 entstehen.

5. Regelanomalien, Krankheit, psychische Faktoren

Darüber, ob Mütter genetisch geschädigter Kinder häufiger ein verspätetes Einsetzen der Menstruation oder der Menopause oder sonstige Störungen des Menstruationszyklus haben, teilen sich die Meinungen (Bleyer 1938, Øster 1953, Smith, Record 1955, Roszkowski et al. 1966, Cowie, Slater 1968, McDonald 1972, Sigler 1967, Marmol et al. 1969).

Langsam einsetzende endokrine Störungen könnten den Effekt des mütterlichen Alters im allgemeinen erklären. Außergewöhnliche Schocks oder Krankheiten könnten bei jüngeren Müttern als Ursache angenommen werden. Möglicherweise liegt auch bei jüngeren Müttern eine konstitutionelle endokrine Unausgewogenheit vor (Øster 1963, Penrose 1955, Coppen, Cowie 1960, Drillien, Wilkinson 1964).

6. Familiäre Häufung des Down-Syndroms

In gewissen Familien scheint es eine Prädisposition zu scheinbar in Verbindung stehenden oder auch nicht in Verbindung stehenden chromosomalen Aberrationen zu geben (McKay 1965). Eventuell liegt die Information dafür auf bestimmten Genen (Hamerton et al. 1961, Lejeune 1964, Smith et al. 1962, Breg et al. 1962, Bennholdt-Thomsen 1932).

Penrose (1954 und 1955) vermutete, daß ein rezessives Gen existiert, das zur Non-disjunction prädestiniert. Ein vermehrtes Vorkommen blutsverwandter Eltern von Kindern mit Down-Syndrom konnte jedoch nicht entdeckt werden, was der Annahme eines sel-

tenen rezessiven Gens widerspricht (Mikkelsen 1971, Forssman, Akesson 1967, Penrose 1932, Young 1970).

Es wurde auch an die Möglichkeit der Existenz unvollständig penetrierender Gene gedacht, deren Penetranz stark von Umwelteinflüssen abhängig ist (Penrose 1939 und 1954, Parsons 1962, Mikkelsen, Stene 1972).

Einige Autoren nehmen an, daß es während der ganzen Fortpflanzungsperiode zu Non-disjunction kommt, und daß es möglicherweise in jüngeren Frauen Faktoren gibt, die eine Selektion gegen unbalancierte Eizellen oder Zygoten bewirken. Diese selektive Kraft könnte mit zunehmendem Alter der Frauen geringer werden (Polani 1962, Penrose 1962, Renkonen, Donner 1964, James 1970, Richards 1973). Einigen Müttern mag diese selektive Kraft von vornherein fehlen, so daß sie in jedem Alter gefährdet sind, ein mongoloides Kind zu bekommen (Penrose 1951).

In Analogie zu niederen Tieren und Pflanzen steht die Anwesenheit von Genen in der menschlichen Bevölkerung, die, ähnlich wie das von Beadle (1932) beschriebene "sticky gene" im Mais, bei dem Elternteil, der sie trägt, Aberrationen in der Meiose verursachen können.

7. Alter der Eltern mongoloider Kinder

Auffallend ist eine deutliche Erhöhung des Alters der Mütter bei der Geburt von Kindern mit Down-Syndrom im Vergleich zum Durchschnittsgebäralter in der Bevölkerung.

Auch das Alter der Väter mongoloider Kinder ist überdurchschnittlich hoch. Das kann jedoch damit zusammenhängen, daß das Alter des Ehemannes mit dem der Ehefrau korreliert ist. Hält man das Alter der Mütter konstant, so liegt das Alter der Väter nicht mehr über dem Durchschnitt der Bevöl-

kerung (Penrose 1933 und 1939, Jenkins 1933, Milham, Gittelsohn 1965, Sigler et al. 1965, Chitham, McIver 1965, Tonomura et al. 1966, Mantel, Stark 1966/67, Ros 1973, Sever et al. 1970). Der Nachweis eines möglicherweise bestehenden kleineren Alters- einflusses der Väter würde zahlenmäßig sehr große Untersuchungen erfordern (Cohen, Lilienfeld 1970).

Das Auftreten von Down-Syndrom bleibt bis zu einem mütterlichen Alter von etwa 30 Jahren einigermaßen konstant, steigt danach aber rapide an (Chitham, McIver 1965, Collmann, Stoller 1962a, Penrose, Smith 1966, Murphy 1951, Akesson, Forssman 1966, Moric-Petrovic, Kalicanin 1968, Burch 1969, Stene 1970, Jenkins 1933). Matsunaga (1967) schätzt den Zeitpunkt dieses rapiden Anstiegs der Häufigkeit von Down-Syndrom-Geburten bei einem mütterlichen Alter von 29 Jahren, Penrose (1955) bei einem Alter von 27 Jahren ein.

Alter der Mütter:	Risiko, ein mongoloides Kind zu bekommen:
15-19	etwa 1:1700
20-24	etwa 1:1300
25-29	etwa 1:1000
30-34	etwa 1: 700
35-39	etwa 1: 250
40-44	etwa 1: 100
45-49	etwa 1: 60

(Mittelwerte, errechnet an Hand der Arbeiten von Moric-Petrovic, Kalicanin (1968) und von Collmann, Stoller (1962))

Mit zunehmendem Alter bei der Geburt eines mongoloiden Kindes sind die Mütter im Durchschnitt älter als ihre Ehemänner (Milham, Gittelsohn 1965). Natürlich ist die Wahrscheinlichkeit, einen jüngeren Ehemann zu haben, für ältere Frauen größer als

für jüngere. Ältere Frauen neigen vielleicht dann eher dazu, sich noch ein Kind zu wünschen, wenn ihre Ehemänner noch relativ jung sind.

Die Häufigkeit von Geburten von Kindern mit Down-Syndrom hat eine bimodale - zumindest bi-tangentiale - Verteilung mit einem Gipfel bei einem mütterlichen Alter von 27 Jahren, dem Alter, in dem allgemein die meisten Geburten stattfinden, und einem Gipfel bei einem Alter von 37 Jahren (Penrose 1967 und 1965, Sigler et al. 1965, Akesson, Forssman 1966, Lenz et al. 1966, Rundle et al. 1974, Marmol et al. 1969). Penrose (1961, 1964 und 1965) teilt die Mütter mongoloider Kinder entsprechend dieser beiden Gipfel in die altersunabhängige Gruppe A und die altersabhängige Gruppe B ein.

Es ist anzunehmen, daß etwa 40-50% der Fälle durch vom mütterlichen Alter unabhängige Einflüsse verursacht werden (Chitham, McIver 1965, Penrose 1955). Da das durchschnittliche Alter der Mütter bei der Geburt ihrer Kinder, wie schon erwähnt, offensichtlich im Sinken begriffen ist, wird der relative Anteil an jüngeren Müttern zunehmen.

Alter der Mütter mongoloider Kinder:

Autoren	Ort	Jahr	Alter der Mütter bei der Geburt des Kindes:	
			Down-S.	Kontr.
Spellman	Irland	1966	36,6 Jahre	30,5 Jahre
Akesson	Schweden	1966	35,9 "	29,2 "
Forssman				
Sigler et al.	Baltimore	1965	32,5 "	26,6 "
Moric-Petrovic	Jugos-	1968	30,15 "	25,71 "
Kalicanin	lavien			
Øster	Dänemark	1956	35,1 "	28,7 "
Papp et al.	Ungarn	1975	28,65 "	25,37 "
Collmann	Victoria	1962	33,7 "	27,9 "
Stoller				
Penrose	England	1939	37,4 "	29,4 "
Wahrman	Jeru-	1970	33,6 "	29,4 "
Fried	salem			

VIII. URSACHEN FÜR DOWN -
SYNDROM - GEBURTEN BEI
JUNGEN FRAUEN

Wenn junge Frauen mongoloide Kinder bekommen, können theoretisch folgende Ursachen zugrundeliegen:

- a) Non-disjunction während der Oogenese bei der Frau
 - b) Non-disjunction während der Spermiogenese beim Ehemann
 - c) Balancierte Translokation bei einem Elternteil
 - d) Trisomie bei einem Elternteil
 - e) Zellmosaik bei einem Elternteil
- a) Non-disjunction während der Oogenese bei der Frau

Eine non-disjunction während der Oogenese kann prinzipiell in jedem Alter einer Frau vorkommen. Nur die statistische Wahrscheinlichkeit einer Non-disjunction und die Geburt eines Kindes mit einer freien Trisomie 21 ist um so geringer, je jünger eine Frau ist.

- b) Non-disjunction während der Spermiogenese beim Ehemann

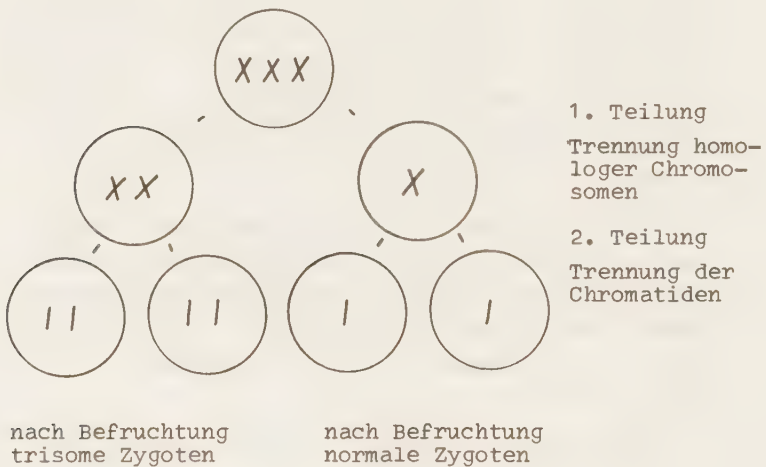
Ist die Trisomie 21 eines Kindes auf eine Non-disjunction beim Vater zurückzuführen, so ist natürlich jeglicher Einfluß des Alters der Mutter, wahrscheinlich auch des Vaters auszuschließen.

- c) Balancierte Translokation bei einem Elternteil

Auf das altersunabhängig erhöhte Risiko von Trägern einer balancierten Translokation, Kinder mit einem Down-Syndrom zu bekommen, wurde bereits hingewiesen.

d) Trisomie bei einem Elternteil

Es kommt außerordentlich selten vor, daß Mongoloide selbst Kinder bekommen. Es sind nur einige Fälle beschrieben worden, wo mongoloide Frauen geboren haben. Die Wahrscheinlichkeit, daß ihre Kinder wieder mongoloid sind, beträgt 50%, da in diesem Fall während der Meiose eine unvermeidliche Non-disjunction (sog. secondary non-disjunction) stattfindet.



Aus einer trisomen Keimzelle entstehen durch die beiden meiotischen Teilungen zwei Oozyten mit einem Chromosom Nr. 21 und zwei Oozyten mit zwei Chromosomen Nr. 21. Werden letztere befruchtet, entsteht eine trisome Zygote mit insgesamt 47 Chromosomen, aus der sich ein mongoloider Embryo entwickelt.

e) Zellmosaik bei einem Elternteil

Bei Personen, die ein Mosaik aus Zellen mit 47 und Zellen mit 46 Chromosomen haben, kann das klinische Bild des Morbus Down unterschiedlich stark ausgeprägt sein. Es gibt Mosaikträger, die äußerlich das Vollbild der Krankheit bieten, während andere klinisch unauffällig sind und ohne zytogenetische Untersuchung kaum entdeckt werden können (Fitzgerald, Lycette 1961, Smith et al. 1962, Blank et al. 1963, Zellweger, Abbo 1963, Ferrier 1964, Aarskog 1969, Richards 1970, Hsu et al. 1971, Timson et al. 1971, Krmpotic, Hardin 1971, Méhes 1973, Papp et al. 1974, Smith 1970, Uchida 1970, Wald et al. 1970). Der Anteil trisomer Zellen an den einzelnen Geweben des Körpers kann unterschiedlich sein. So ist es auch möglich, daß Mosaik trotz Chromosomenuntersuchung nicht festgestellt werden, wenn das untersuchte Gewebe keine oder zuwenig trisome Zellen enthält (Richards 1973, Méhes 1973). Penrose (1964) bezeichnet einen Fall nur dann als Mosaik, wenn das Verhältnis zwischen normalen und trisomen Zellen zwischen 1:9 und 9:1 liegt. Das Risiko von Personen mit einem Zellmosaik, ein mongoloides Kind zu bekommen, hängt von der Anzahl trisomer Keimzellen in den Gonaden ab, die nicht bestimmt werden kann (Polani 1962, Lejeune 1964, Aarskog 1969, Richards 1970, Timson et al. 1971, Smith 1970, Uchida 1970).

Bei sonst unauffälligen Mosaikträgern können sog. Mikrosymptome, die nicht ohne genauere Untersuchung zu erkennen sind, für die Diagnose nützlich sein. Hier sind vor allem die Hautleisten der Handinnenflächen zu nennen, die ja bei jedem Individuum verschieden sind und nachgewiesenermaßen bei vielen chromosomalen Störungen spezifische Abweichungen zeigen. Solche spezifischen Veränderungen der Hautleisten wer-

den bei jüngeren Müttern häufiger gefunden als bei Müttern, die bei der Geburt eines mongoloiden Kindes über 35 Jahre alt waren. Man schätzt auf Grund solcher Untersuchungen, daß in 11% aller Fälle ein mütterliches, in 8% der Fälle ein väterliches Mosaik zugrundeliegt (Penrose 1963 und 1964, Ferrier 1964, Penrose, Smith 1966, Mikkelsen 1966, Krmpotic, Hardin 1971, Priest 1969 und 1973, Méhes 1973, Papp et al. 1974).

Mosaikete können aus einer trisomen oder einer normalen Zygote hervorgehen (Penrose 1964, Weinstein, Warkany 1963, Penrose, Smith 1966, Aarskog 1969, Krmpotic, Hardin 1971, Rundle et al. 1974, Matsunaga, Tonomura 1966, Richards 1970, Uchida 1970). Sind Mosaikete aus trisomen Zygoten durch unvermeidliche Non-disjunction hervorgegangen, müßte das Alter der Mütter dieser Mosaiketräger wie bei der Neumutation erhöht sein. Sind Mosaikete aus normalen disomen Zygoten durch Chromosomenfehlverteilung bei den Mitosen nach der Befruchtung entstanden, so müßte das mütterliche Alter bedeutungslos sein. Bei nachgewiesenen Mosaiken wurde festgestellt, daß das durchschnittliche mütterliche Alter etwa dem bei vollständigen Trisomien entspricht (Matsunaga, Tonomura 1966, Richards 1970, Uchida 1970).

Durch Untersuchungen des durchschnittlichen Gebäralters der Mütter und Schwiegermütter vor allem von jungen Müttern mongoloider Kinder müßte man Schlüsse auf die Bedeutung von Zellmosaiketen bei den Eltern für das Vorhandensein vollständiger Trisomien bei den Kindern ziehen können.

Sollte es sich herausstellen, daß junge Mütter von Kindern mit Down-Syndrom zumeist selbst deutlich ältere Mütter oder Schwiegermütter haben, so ergeben sich daraus bedeutende Konsequenzen für die genetische Beratung: Da Mosaiketräger, vor allem

solche, die heiraten und Kinder bekommen, zumeist klinisch unauffällig sind, könnte dann bei jeder Beratung eine routinemäßige Frage nach dem Alter der Großeltern einen Hinweis auf das Vorhandensein eines Zellmosaiks geben und zur eingehenden zytogenetischen Untersuchung (mehrerer Gewebe) veranlassen. Durch Amniozentese ließe sich die Geburt eines Kindes mit dem schweren Krankheitsbild des Down-Syndroms bei rechtzeitig erkannten Mosaikträgern verhindern.

Derartige Untersuchungen zur Frage des Gebäralters der Großmütter mongoloider Kinder wurden bereits durchgeführt. Die recht unterschiedlichen Ergebnisse lassen jedoch keine eindeutige Antwort zu.

Eigene Untersuchung des Alters der Eltern und Großeltern:

IX. M A T E R I A L

In der genetischen Polyklinik Marburg lagen von 1972 bis 1975 205 Anfragen um genetische Beratung von Familien mit mongoloiden Kindern vor. Nur die im Einzugsgebiet von Marburg wohnenden Familien waren persönlich zur genetischen Beratung gekommen. Die übrigen Familien wurden an Humangenetik-Institute verwiesen, die näher am jeweiligen Wohnort gelegen waren. Einigen Ratsuchenden wurden Blutröhrchen zugeschickt, in denen der Hausarzt das dem Probanden abgenommene Blut nach Marburg zur zytogenetischen Untersuchung einschicken konnte. Der Befund wurde diesen Familien dann schriftlich mitgeteilt.

Die Geburtsdaten der Eltern und Großeltern lagen in etwa 40 Fällen vollständig vor. An die übrigen Familien wurden Fragebögen verschickt, in denen nach diesen Geburtsdaten und zusätzlich nach der Diagnose und wo diese gestellt worden war gefragt wurde. Adressenänderungen wurden möglichst ausfindig gemacht. Es kamen 132 so weit wie möglich ausgefüllte Fragebögen zurück. Nur in wenigen Fällen war eine zweite Anfrage notwendig gewesen.

In 127 Fällen wurde die Chromosomenuntersuchung im Chromosomenlabor des Margurger Instituts durchgeführt. Dabei handelte es sich bei 6 Kindern um eine Translokation, bei den übrigen um freie Trisomien. Auf eine Anfrage hin schickten 9 Familien die Photokopie eines Beleges, aus dem hervorgeht, daß eine zytogenetische Untersuchung durchgeführt wurde. Es handelte sich bei allen 9 Kindern um freie Trisomien. Von 17 Familien wurde angege-

ben, daß eine Chromosomenuntersuchung im humangenetischen Institut einer Universität durchgeführt worden war. Die Diagnose lautete auch hier in allen Fällen "freie Trisomie". Obwohl hier keine eindeutigen Belege vorliegen, ist anzunehmen, daß die Untersuchung tatsächlich stattgefunden hat. In den verbleibenden 19 Fällen ist nicht mit Sicherheit bekannt, ob die Chromosomen untersucht worden sind, oder ob die Diagnose lediglich auf Grund der klinischen Symptomatik gestellt worden ist.

In Zusammenarbeit mit der Universitätskinderklinik in Marburg bekamen wir die Geburtsdaten von weiteren 6 Familien. Bei diesen Kindern liegt auf Grund des in der Kinderklinik erhobenen zytogenetischen Befundes eine freie Trisomie vor. Das Material setzt sich somit folgendermaßen zusammen:

6 Translokationen
172 freie Trisomien

Beleg für die Richtigkeit der Diagnose in Marburg:	136 = 79,1%
Kein Beleg in Marburg, Richtigkeit der Diagnose aber wahrscheinlich:	17 = 9,9%
Diagnose nicht gesichert:	19 = 11,0%
<u>zusammen:</u>	<u>172 = 100%</u>

Wie schon kurz erwähnt, war es den Familien nicht immer möglich, alle gefragten Geburtsdaten auf den Tag genau anzugeben. So ist die Anzahl der zur Verfügung stehenden Daten im Fall der freien Trisomien wie folgt:

Proband:	172 mal
Mutter:	172 mal
Vater:	168 mal
Mutter der Mutter:	170 mal
Vater der Mutter:	165 mal
Mutter des Vaters:	157 mal
Vater des Vaters:	150 mal

Vergleichsfälle:

Alle Vergleichsfälle sind den Geburtenerstbüchern des Standesamtes Marburg entnommen. Für jeden Probanden wurde ein Kind herausgesucht, das das gleiche Geschlecht hat und möglichst am gleichen Tag geboren wurde. Die letzte Forderung konnte nicht immer erfüllt werden:

Am gleichen Tag wie der

Proband geboren:	95 Kontrollen
------------------	---------------

1 Tag früher oder

später geboren:	55 Kontrollen
-----------------	---------------

2 Tage früher oder

später geboren:	16 Kontrollen
-----------------	---------------

5 Tage früher oder

später geboren:	3 Kontrollen
-----------------	--------------

10 Tage früher oder

später geboren:	3 Kontrollen
-----------------	--------------

Den Familien der nach diesen Kriterien herausgesuchten Kinder wurden ähnliche Fragebögen zugesandt wie denen der mongoloiden Kinder. Kam nach einem längeren Zeitraum kein ausgefüllter Bogen zurück oder waren die Daten unvollständig, wurde eine andere Familie angeschrieben. Um für jeden Probanden einen Vergleichsfall mit vollständigen Daten zu bekommen, mußten auf diese Weise insgesamt

558 Familien herausgesucht und angeschrieben werden.

Dadurch, daß Proband und Kontrollkind das gleiche oder doch annähernd das gleiche Geburtsdatum haben, kann man annehmen, daß beide den gleichen mit dem Zeitpunkt der Geburt und der Schwangerschaft verbundenen äußerlichen Einflüssen ausgesetzt gewesen waren.

Eine entsprechende Anpassung betreffend ortsgebundener äußerlicher Einflüsse konnte nicht in dem gleichen Maße erreicht werden. Während die als Kontrollen dienenden Kinder alle im Marburger Raum geboren worden sind, ist ein Teil der mongoloiden Kinder in anderen Gebieten Deutschlands zur Welt gekommen. Bekannt ist nur, wo die Familien zur Zeit der Befragung gewohnt haben:

in Hessen:	119 (69,2%)
außerhalb Hessens:	53 (30,8%)

X. M E T H O D E N

Von allen Familienmitgliedern wurde das Alter bei der Geburt des eigenen Kindes errechnet. Das jeweilige Durchschnittsalter wurde für die Eltern und Großeltern von Probanden bzw. Kontrollen bestimmt. Mit dem T-Test wurde die statistische Signifikanz der Differenzen, die sich zwischen den Mittelwerten von Probandenfamilien und Kontrollfamilien ergaben, geprüft, sofern das sinnvoll erschien.*

Ferner wurden die Mütter von Probanden und Kontrollkindern einmal in die Gruppen "unter 25 Jahre" und "über 25 Jahre, einmal "unter 27 Jahre" und "über 27 Jahre", dann "unter 30 Jahre" und "über 30 Jahre" und schließlich "unter 33 Jahre" und "über 33Jahre" aufgeteilt. Innerhalb dieser Gruppen wurde das Durchschnittsalter der Großmütter mütterlicherseits bei der Geburt ihrer Töchter berechnet. Die Werte der Gruppen wurden untereinander verglichen, ebenso die Werte der Probandengroßmütter mit den entsprechenden Werten der Kontrollgroßmütter. Die Signifikanz der größten dabei festgestellten Mittelwertsdifferenzen wurde mit Hilfe des T-Tests geprüft.

Um festzustellen, ob es sich bei den beiden erhobenen Stichproben der Mütter (einmal der Probanden, zum anderen der Kontrollkinder) bezüglich ihres Gebäralters um Normalverteilungen handelt, wurde der Test nach Kolgomoroff und Smirnow durchgeführt.

* Die statistischen Tests wurden in Zusammenarbeit mit dem Institut für medizinische Statistik in Marburg durchgeführt.

Um der Frage einer ursächlichen Bedeutung des Alters der Väter für die Geburt eines mongoloiden Kindes nachzugehen, wurde die Korrelation zwischen dem Alter der Eltern der Probanden getestet. Zusätzlich wurden die Mütter nach ihrem Alter in die Gruppen "bis 24 Jahre", "25 bis 29 Jahre", "30 bis 34 Jahre", "35 bis 39 Jahre" und "40 bis 44 Jahre" eingeteilt. Das Durchschnittsalter der Ehemänner von Probandenmüttern und Kontrollmüttern in diesen Gruppen mit jeweils ziemlich konstantem mütterlichen Alter wurde verglichen.

XI. E R G E B N I S S E

1. Alter der Mütter:

Die Mütter mongoloider Kinder sind mit einem Durchschnittsalter von 31,37 Jahren älter als die Mütter der Kontrollen, die ein Durchschnittsalter von 26,74 Jahren haben (Tabelle S. 43). Diese Differenz ist eindeutig, auf einem Niveau von über 99,99% signifikant.

Beim Test von Kolgomoroff und Smirnow (Tabelle S. 44) ergab sich, daß es sich sowohl bei den Müttern der mongoloiden Kinder als auch bei den Kontrollen jeweils um Normalverteilungen handelt. Wird der Test mit den beiden Stichproben zusammen ausgeführt, so zeigt sich, daß Probandenmütter und Kontrollmütter zusammen bezüglich ihres Gebäralters keine Normalverteilung mehr ergeben. Die größte Abweichung von der Normalverteilung ist auf dem 99%-Niveau signifikant. Nimmt man aus diesen Stichproben alle Mütter heraus, die über 33 Jahre alt sind, so erhält man wieder eine Normalverteilung. Von den 90 Müttern, die bezüglich ihres Gebäralters nicht in diese Normalverteilung hineinpassen und deshalb herausgenommen worden sind, sind 72 (80%) Mütter mongoloider Kinder und nur 18 (20%) Mütter von Kontrollkindern. In dem Diagramm (S. 50) ist zu erkennen, daß die Abweichung von der Normalverteilung schon etwas früher als bei 33 Jahren beginnt, etwa bei 31 oder 32 Jahren. Dort ist sie jedoch noch nicht statistisch signifikant. An den Ogiven (S. 51) ist zu erkennen, daß genau 50% der Mütter mongoloider Kinder unter der Grenze "31 bis 32 Jahre" und etwa 60% unter der Grenze "33 Jahre" liegen.

M I T T E L W E R T T A B E L L E

	Durchschnitts- alter i. J.	Differenz	Standard- abweichung
Mutter (m)	31,371	+4,631	6,836
Mutter (k)	26,740		5,331
Vater (m)	35,396	+4,497	7,991
Vater (k)	30,899		6,335
Mutter d. Mutter (m)	29,059	-0,337	5,620
Mutter d. Mutter (k)	29,396		5,756
Vater d. Mutter (m)	33,215	-0,210	6,274
Vater d. Mutter (k)	33,425		7,161
Mutter d. Vaters (m)	29,352	-0,067	5,577
Mutter d. Vaters (k)	29,419		5,359
Vater d. Vaters (m)	32,520	-0,690	6,764
Vater d. Vaters (k)	33,210		6,927

K O L G O M O R O F F - S M I R N O W - T E S T

1. Kontrollmütter

$$D_{\max} = 0,0959$$

2. Mütter der mongoloiden Kinder

$$D_{\max} = 0,1019$$

3. Mütter mongoloider Kinder und Kontrollmütter
zusammen

$$D_{\max} = 0,1050 - \text{auf dem 99\%-Niveau signifikant}$$

Mütter über 42 Jahre herausgenommen

$$D_{\max} = 0,1044 - \text{auf dem 99\%-Niveau signifikant}$$

Mütter über 41 Jahre herausgenommen

$$D_{\max} = 0,1035 - \text{auf dem 99\%-Niveau signifikant}$$

Mütter über 40 Jahre herausgenommen

$$D_{\max} = 0,1025 - \text{auf dem 99\%-Niveau signifikant}$$

Mütter über 39 Jahre herausgenommen

$$D_{\max} = 0,1013 - \text{auf dem 99\%-Niveau signifikant}$$

Mütter über 38 Jahre herausgenommen

$$D_{\max} = 0,0985 - \text{auf dem 99\%-Niveau signifikant}$$

Mütter über 37 Jahre herausgenommen

$$D_{\max} = 0,0953 - \text{auf dem 99\%-Niveau signifikant}$$

Mütter über 36 Jahre herausgenommen

$$D_{\max} = 0,0916 - \text{auf dem 95\%-Niveau signifikant}$$

Mütter über 35 Jahre herausgenommen

$$D_{\max} = 0,0886 - \text{auf dem 95\%-Niveau signifikant}$$

Mütter über 34 Jahre herausgenommen

$$D_{\max} = 0,0877 - \text{auf dem 95\%-Niveau signifikant}$$

Mütter über 33 Jahre herausgenommen

$$D_{\max} = 0,0850 - \text{Abweichung von der Normalverteilung} \\ \text{auf dem 95\%-Niveau nicht mehr sig-} \\ \text{nifikant}$$

Verteilung des Gebäralters der Mütter mongoloider
Kinder

<u>Altersklasse</u>	<u>Klassenhäufigkeit</u>	<u>kumulative</u> <u>Häufigkeit</u>
18-19 Jahre	2,4%	2,4%
20-21 "	5,9%	8,3%
22-23 "	7,6%	15,9%
24-25 "	7,6%	23,5%
26-27 "	11,2%	34,7%
28-29 "	6,5%	41,2%
30-31 "	4,1%	45,3%
32-33 "	12,4%	57,7%
34-35 "	9,4%	67,1%
36-37 "	11,8%	78,9%
38-39 "	7,6%	86,5%
40-41 "	7,1%	93,6%
42-43 "	4,6%	98,2%
44-45 "	1,8%	100,0%

Verteilung des Gebäralters der Kontrollmütter

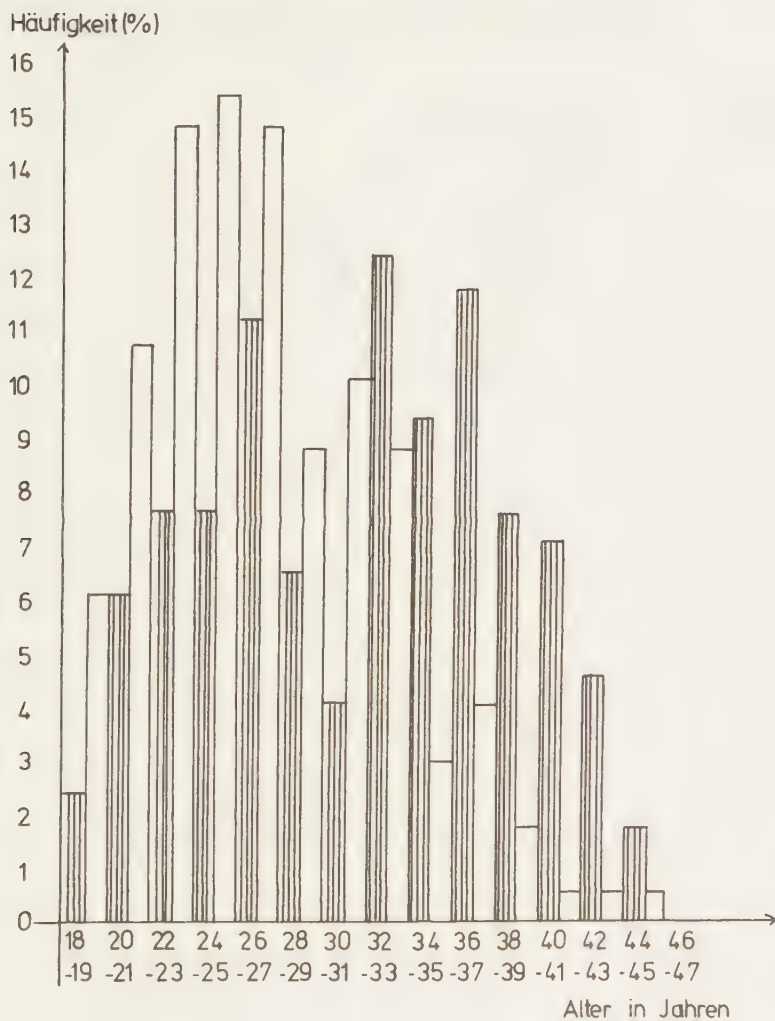
<u>Altersklasse</u>	<u>Klassenhäufigkeit</u>	<u>kumulative</u> <u>Häufigkeit</u>
18-19 Jahre	5,9%	5,9%
20-21 "	10,7%	16,6%
22-23 "	14,8%	31,4%
24-25 "	15,4%	46,8%
26-27 "	14,8%	61,6%
28-29 "	8,8%	70,4%
30-31 "	10,1%	80,5%
32-33 "	8,8%	89,3%
34-35 "	3,0%	92,3%
36-37 "	4,1%	96,4%
38-39 "	1,8%	98,2%
40-41 "	0,6%	98,8%
42-43 "	0,6%	99,4%
44-45 "	0,6%	100,0%

Verteilung des Gebäralters der Mütter mongoloider
Kinder und der Kontrollmütter zusammen

<u>Altersklasse</u>	<u>Klassenhäufigkeit</u>	<u>kumulative Häufigkeit</u>
18-19 Jahre	4,0%	4,0%
20-21 "	8,3%	12,3%
22-23 "	11,2%	23,5%
24-25 "	11,5%	35,0%
26-27 "	13,0%	48,0%
28-29 "	7,7%	55,7%
30-31 "	7,1%	62,8%
32-33 "	10,6%	73,4%
34-35 "	6,2%	79,6%
36-37 "	8,0%	87,6%
38-39 "	4,7%	92,3%
40-41 "	3,8%	96,1%
42-43 "	2,7%	98,8%
44-45 "	1,2%	100,0%

Verteilung des Gebäralters der Mütter mongoloider
Kinder und der Kontrollmütter zusammen, abzüglich
der Mütter, die über 33 Jahre alt sind

<u>Altersklasse</u>	<u>Klassenhäufigkeit</u>	<u>kumulative Häufigkeit</u>
18-19 Jahre	5,6%	5,6%
20-21 "	11,2%	16,8%
22-23 "	15,3%	32,1%
24-25 "	15,7%	47,8%
26-27 "	17,7%	65,5%
28-29 "	10,4%	75,9%
30-31 "	9,6%	85,5%
32-33 "	14,5%	100,0%

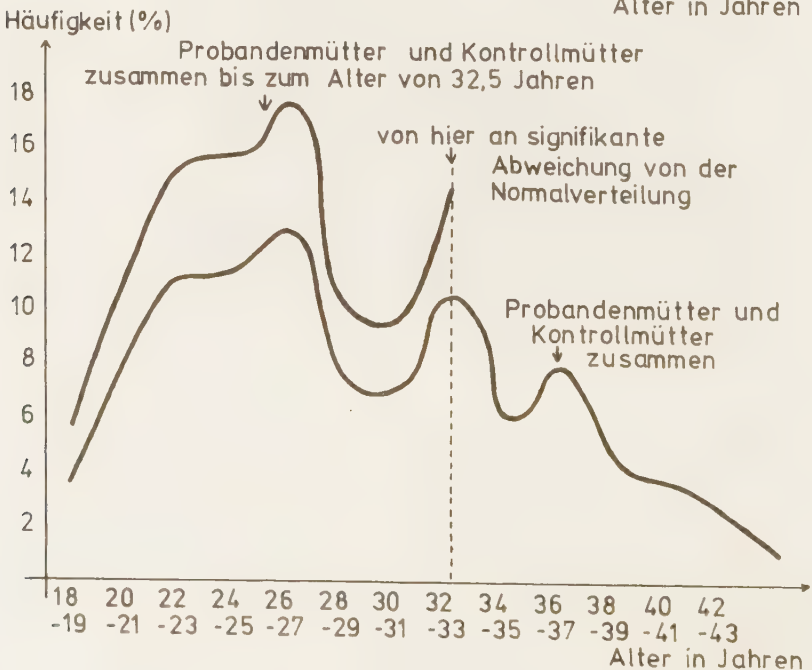
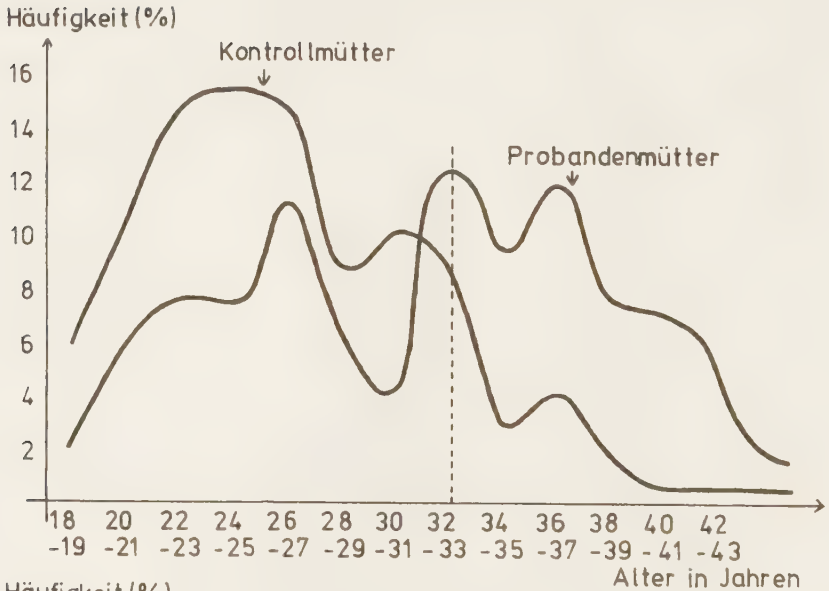


Mütter:

▨ Probanden

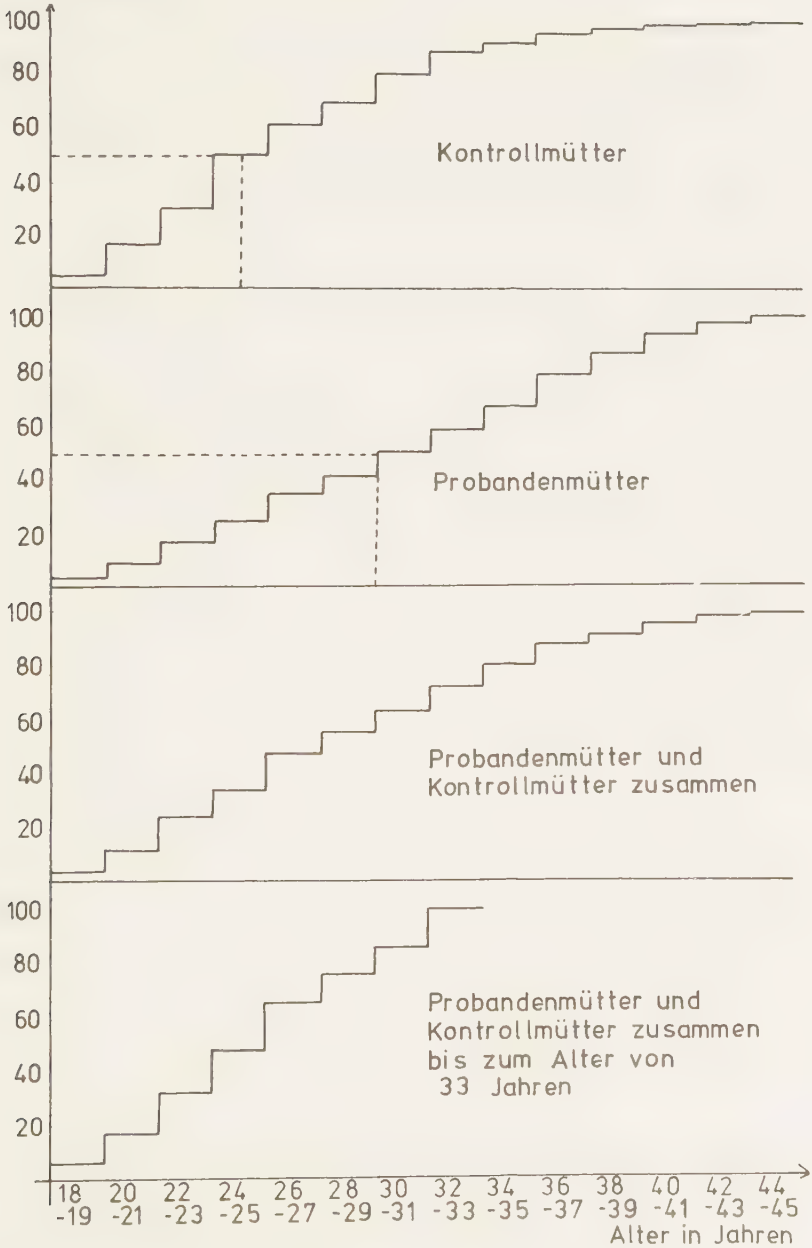
□ Kontrollen

VERTEILUNG DES GEBÄRALTERS



VERTEILUNG DES GEBÄRALTERS

kumulative
Häufigkeit (%)



2. Alter der Väter:

Die Väter der mongoloiden Kinder sind im Durchschnitt 35,4 Jahre, die Väter der Kontrollkinder 30,9 Jahre alt (Tabelle S. 43). Diese Altersdifferenz entspricht ziemlich genau derjenigen der Mütter (4,6 Jahre). Der zu vermutende Zusammenhang zwischen dem Alter von Eheleuten kann bestätigt werden: Der Korrelationskoeffizient beträgt für die hier gesammelten Daten $R = 0,7682$ (Diagramm S. 57).

Bei konstant gehaltenem Alter der Ehefrauen ergibt der Vergleich des Alters der Ehemänner bei Down-Syndrom-Fällen und Kontrollen keinen für alle Altersgruppen gleichen oder zumindest ähnlichen Unterschied: Von Altersgruppe zu Altersgruppe sind abwechselnd mal die Probandenväter, mal die Väter der Kontrollkinder älter. Die Differenzen liegen zwischen 0,02 und 2,19 Jahren (Tabelle S. 55).

Verteilung des Alters der Väter mongoloider Kinder

<u>Altersklasse</u>	<u>Klassenhäufigkeit</u>
18-19 Jahre	0,6%
20-21 "	-
22-23 "	2,4%
24-25 "	6,0%
26-27 "	13,1%
28-29 "	8,3%
30-31 "	8,8%
32-33 "	8,3%
34-35 "	6,0%
36-37 "	8,3%
38-39 "	9,5%
40-41 "	11,3%
42-43 "	4,2%
44-45 "	3,6%
46-47 "	1,8%
48-49 "	2,4%
50-51 "	1,8%
52-53 "	1,8%
54-55 "	-
56-57 "	1,2%
58-59 "	-
60-61 "	0,6%

Verteilung des Alters der Väter der Kontrollen

Altersklasse

Klassenhäufigkeit

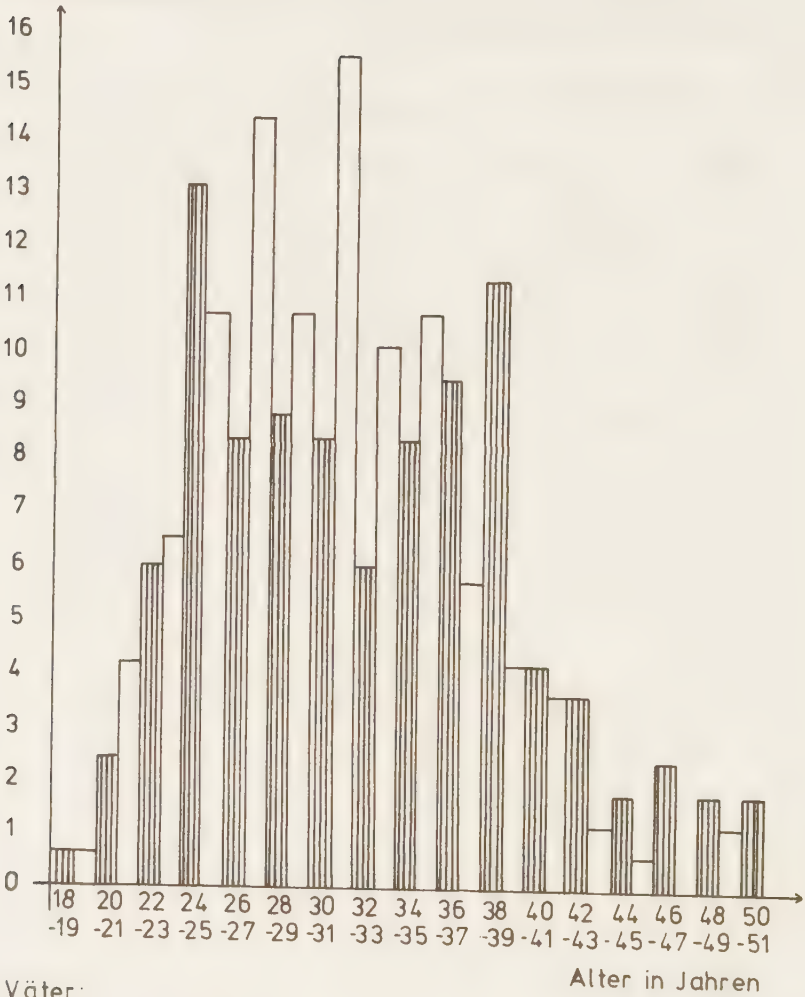
18-19 Jahre	0,6%
20-21 "	4,2%
22-23 "	6,5%
24-25 "	10,7%
26-27 "	14,3%
28-29 "	10,7%
30-31 "	15,5%
32-33 "	10,1%
34-35 "	10,7%
36-37 "	4,7%
38-39 "	4,2%
40-41 "	3,6%
42-43 "	1,2%
44-45 "	0,6%
46-47 "	-
48-49 "	1,2%
50-51 "	-
52-53 "	-
54-55 "	0,6%
56-57 "	0,6%

Alter der Väter von Kontrollen und Probanden bei
gleichem Alter der Ehefrauen

Alter der Väter:

Mütter:	Probanden	Kontrollen	Differenz
-24 Jahre	27,56 Jahre	26,95 Jahre	+0,61
25-29 Jahre	29,75 Jahre	30,44 Jahre	-0,69
30-34 Jahre	36,03 Jahre	33,84 Jahre	+2,19
35-39 Jahre	40,75 Jahre	42,33 Jahre	-1,58
40-44 Jahre	44,30 Jahre	44,28 Jahre	+0,02

Häufigkeit (%)



Probanden



Kontrollen

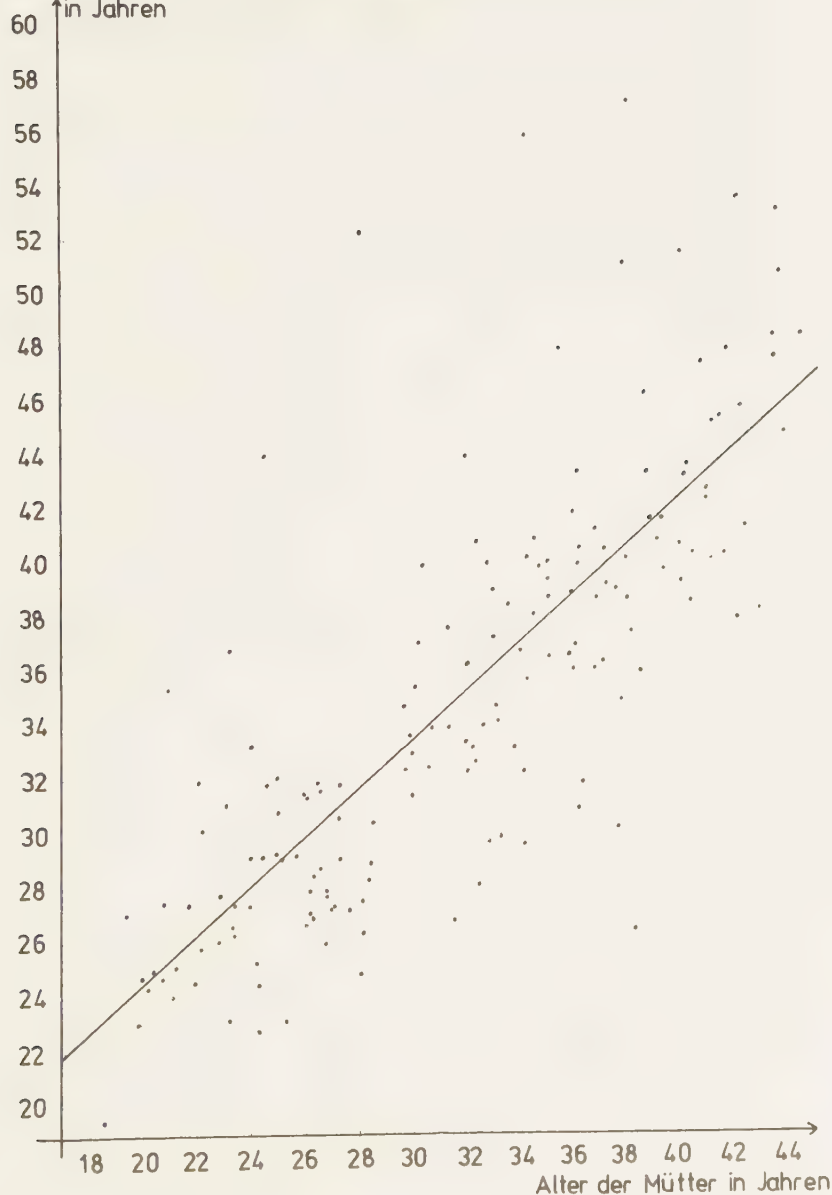
KORRELATION VÄTER / MÜTTER

(Regressionsgerade: $y = 6,5853 + 0,901x$)

(Korrelationskoeffizient: $R = 0,7682$)

Alter der Väter

in Jahren



3. Alter der Großeltern:

Die Großmütter mütterlicherseits der Probanden waren bei der Geburt ihrer Töchter durchschnittlich 29,06 Jahre alt, die entsprechenden Kontrollgroßmütter 29,40 Jahre (Tabelle S. 43). Die Differenz von 0,34 Jahren ist nicht signifikant. Der sich beim T-Test ergebende Konfidenzkoeffizient beträgt nur 41,77%. Die im Vergleich mit den Kontrollen gefundenen Differenzen der Durchschnittsalter der Großmütter väterlicherseits und der Großväter mütterlicherseits und väterlicherseits bei der Geburt ihrer Kinder (0,21, 0,07 und 0,69 Jahre) sind somit mit Sicherheit auch nicht signifikant, so daß sich die Durchführung von T-Tests erübrigt.

Folglich unterscheiden sich die Durchschnittsalter der Großeltern mongoloider Kinder nicht signifikant von denen der Kontrollgroßeltern.

Bei der Trennung der Mütter mongoloider Kinder in Altersgruppen ergaben sich für das Gebäralter der eigenen Mütter folgende Ergebnisse:

Mütter	Durchschnittsalter der Großmütter	Standardabweichung	Wert für T	Konfidenzkoeffizient
bis einschl. 25 Jahre über 25 Jahre	30,15 J. 28,72 J.	6,886 5,153	1,4084	84,15%
bis einschl. 27 Jahre über 27 Jahre	29,90 J. 28,61 J.	6,367 5,154		
bis einschl. 30 Jahre über 30 Jahre	29,43 J. 28,77 J.	6,372 4,979	0,7601	55,27%
bis einschl. 33 Jahre über 33 Jahre	29,39 J. 28,62 J.	6,137 4,855		

Keine der Differenzen ist als signifikant anzusehen. Wegen des größten Konfidenzkoeffizienten für den Altersunterschied zwischen den Gruppen "Mütter bis einschließlich 27 Jahre" und "Mütter über 27 Jahre" wurde das Durchschnittsalter dieser beiden Gruppen mit dem der entsprechenden Gruppen der Kontrollen verglichen und auf seine Signifikanz geprüft:

Mütter	Durchschnitts- alter der Großmütter	Standard- abweichung	Wert für T	Konfidenz- koeffizient
mongoloider Kinder bis einschl. 27 Jahre von Kontroll- kindern bis einschl. 27 Jahre	29,898 J.	6,367	0,7396	54,07%
mongoloider Kinder über 27 Jahre von Kontroll- kindern über 27 Jahre	28,613 J.	5,154	1,3883	83,55%
	29,758 J.	5,553		

Auch hier besteht in beiden Gruppen keine signifikante Altersdifferenz. Am ehesten wäre nach den Ergebnissen der T-Tests darauf zu schließen, daß vielleicht tatsächlich die Großmütter der Gruppe "Mütter über 27 Jahre" bei den Probanden etwas jünger sind als bei den Kontrollen.

Wenn man untersucht, welche Töchter, die bei der Geburt ihres Kindes unter 30 Jahre alt waren, Mütter haben, deren Gebäralter über 35 Jahre lag, und umgekehrt, dann kommt man an Hand des vorliegenden Materials zu folgenden Ergebnissen:

Der Prozentsatz derjenigen, die bei der Geburt ihres Kindes unter 30 Jahre alt, deren eigene Mütter aber über 35 Jahre alt waren, ist bei Probandenmüttern (17,4%) und bei Kontrollmüttern (16,3%) etwa der gleiche. Dagegen haben 64,9% der Mütter mongoloider Kinder, die ein Gebäralter von über 35 Jahren haben, selbst Mütter, die bei der Geburt ihrer Tochter unter 30 Jahre alt waren. Dem entsprechen bei den Kontrollfällen nur 33,3% (Tabellen S. 69 und S. 70).

Verteilung des Alters der Großmütter mütterlicher-
seits der mongoloiden Kinder

<u>Altersklasse</u>	<u>Klassenhäufigkeit</u>
17-18 Jahre	1,1%
19-20 "	3,5%
21-22 "	8,8%
23-24 "	5,9%
25-26 "	12,4%
27-28 "	17,6%
29-30 "	15,9%
31-32 "	9,4%
33-34 "	12,6%
35-36 "	2,4%
37-38 "	4,0%
39-40 "	1,8%
41-42 "	2,9%
43-44 "	1,1%
45-46 "	0,6%

Verteilung des Alters der Großmütter mütterlicher-
seits der Kontrollen

<u>Altersklasse</u>	<u>Klassenhäufigkeit</u>
17-18 Jahre	0,6%
19-20 "	4,7%
21-22 "	4,0%
23-24 "	11,2%
25-26 "	11,2%
27-28 "	16,5%
29-30 "	15,3%
31-32 "	7,6%
33-34 "	7,1%
35-36 "	7,6%
37-38 "	5,3%
39-40 "	5,3%
41-42 "	1,8%
43-44 "	1,8%

Verteilung des Alters der Großväter mütterlicher-
seits der mongoloiden Kinder

Altersklasse

Klassenhäufigkeit

20-21 Jahre	0,6%
22-23 "	3,6%
24-25 "	7,9%
26-27 "	9,1%
28-29 "	12,1%
30-31 "	12,1%
32-33 "	13,4%
34-35 "	9,1%
36-37 "	10,3%
38-39 "	7,3%
40-41 "	7,9%
42-43 "	1,8%
44-45 "	1,2%
46-47 "	1,8%
48-49 "	-
50-51 "	1,2%
52-53 "	0,6%

Verteilung des Alters der Großväter mütterlicher-
seits der Kontrollen

<u>Altersklasse</u>	<u>Klassenhäufigkeit</u>
20-21 Jahre	2,4%
22-23 "	1,8%
24-25 "	9,7%
26-27 "	7,9%
28-29 "	12,1%
30-31 "	15,8%
32-33 "	9,1%
34-35 "	9,1%
36-37 "	10,9%
38-39 "	5,5%
40-41 "	5,5%
42-43 "	2,4%
44-45 "	3,6%
46-47 "	1,2%
48-49 "	-
50-51 "	1,2%
52-53 "	0,6%
54-55 "	-
56-57 "	-
58-59 "	0,6%
60-61 "	-
62-63 "	-
64-65 "	0,6%

Verteilung des Alters der Großmütter väterlicher-
seits der mongoloiden Kinder

<u>Altersklasse</u>	<u>Klassenhäufigkeit</u>
18-19 Jahre	0,6%
20-21 "	9,0%
22-23 "	7,7%
24-25 "	14,0%
26-27 "	14,6%
28-29 "	10,9%
30-31 "	14,6%
32-33 "	8,3%
34-35 "	7,0%
36-37 "	3,8%
38-39 "	5,7%
40-41 "	2,5%
42-43 "	1,3%

Verteilung des Alters der Großmütter väterlicher-
seits der Kontrollen

Altersklasse

Klassenhäufigkeit

16-17 Jahre	0,6%
18-19 "	0,6%
20-21 "	6,4%
22-23 "	9,6%
24-25 "	11,5%
26-27 "	14,6%
28-29 "	14,0%
30-31 "	11,5%
32-33 "	12,7%
34-35 "	7,0%
36-37 "	4,5%
38-39 "	1,9%
40-41 "	3,2%
42-43 "	1,3%
44-45 "	0,6%

Verteilung des Alters der Großväter väterlicher-
seits der mongoloiden Kinder

<u>Altersklasse</u>	<u>Klassenhäufigkeit</u>
20-21 Jahre	2,6%
22-23 "	4,0%
24-25 "	6,0%
26-27 "	12,7%
28-29 "	12,7%
30-31 "	13,3%
32-33 "	15,3%
34-35 "	6,7%
36-37 "	6,0%
38-39 "	6,7%
40-41 "	4,0%
42-43 "	2,6%
44-45 "	5,3%
46-47 "	-
48-49 "	0,7%
50-51 "	0,7%
52-53 "	-
54-55 "	0,7%

Verteilung des Alters der Großväter väterlicher-
seits der Kontrollen

Altersklasse

Klassenhäufigkeit

22-23 Jahre	6,7%
24-25 "	8,0%
26-27 "	10,7%
28-29 "	13,3%
30-31 "	14,0%
32-33 "	15,3%
34-35 "	9,3%
36-37 "	6,7%
38-39 "	6,0%
40-41 "	2,6%
42-43 "	3,3%
44-45 "	0,7%
46-47 "	1,3%
48-49 "	-
50-51 "	0,7%
52-53 "	0,7%
54-55 "	-
56-57 "	-
58-59 "	-
60-61 "	-
62-63 "	-
64-65 "	-
66-67 "	-
68-69 "	-
70-71 "	0,7%

Töchter mit einem Gebäralter unter 30 Jahren -
Mütter mit einem Gebäralter über 35 Jahren

<u>Mütter der Mongoloiden</u>		<u>Kontrollmütter</u>
Fallnummern:	1	8
	2	13
	5	15
	10	18
	14	58
	27	69
	29	107
	31	109
	38	112
	56	117
	68	123
	151	124
Summe der		126
Fälle:	12 (von 69 Müttern,	134
	die bei der Geburt	135
	ihres Kindes jün-	137
	ger als 30 Jahre	138
	alt waren)	157
		162
=	<u>17,4%</u>	178
Summe der		
Fälle:	20 (von 123 Müttern,	
	die bei der Geburt	
	ihres Kindes jünger	
	als 30 Jahre alt	
	waren)	
=	<u>16,3%</u>	

Töchter mit einem Gebäralter über 35 Jahren -

Mütter mit einem Gebäralter unter 30 Jahren

Mütter der Mongoloiden

Kontrollmütter

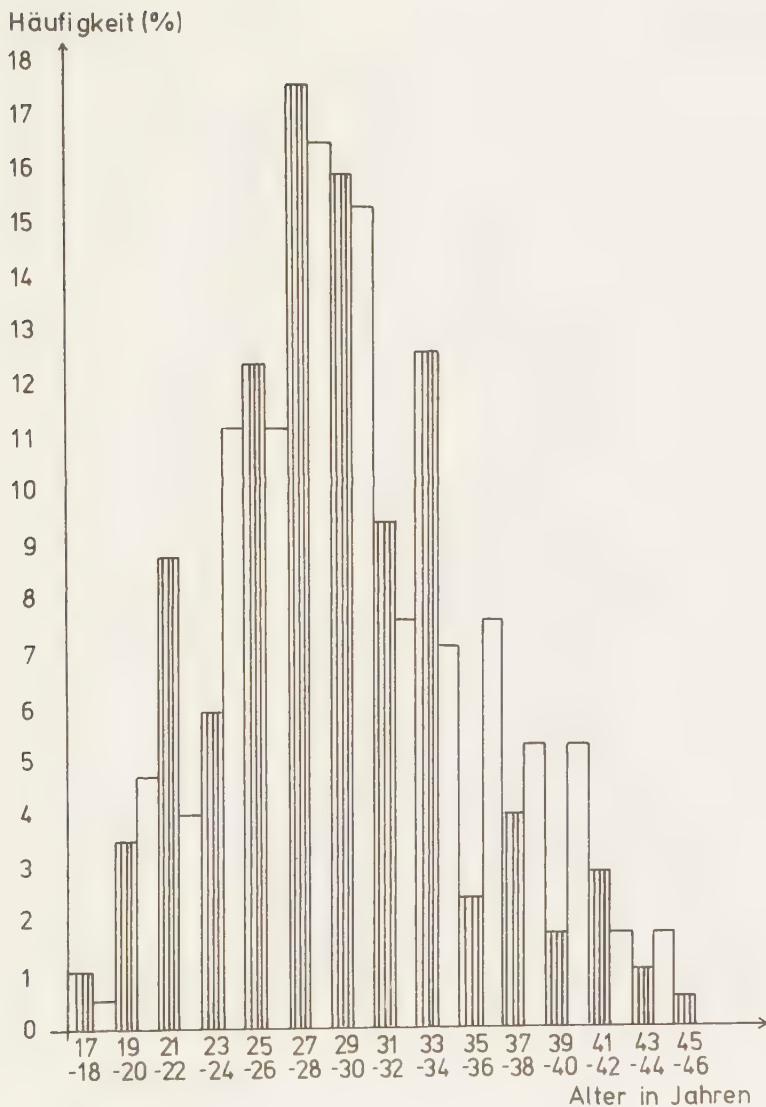
Fallnummern:	8	84
	13	85
	15	89
	17	93
	19	121
	22	129
	36	139
	39	142
	40	145
	41	150
	47	153
	51	155
	52	157
	54	161
	58	163
	75	165
	76	168
	81	173

	50
	54
	111
	161
Summe der	
Fälle:	4 (von 12 Müttern,
	die bei der Geburt
	ihres Kindes älter
	als 35 Jahre alt
	waren)
	= <u>33,3%</u>

Summe der

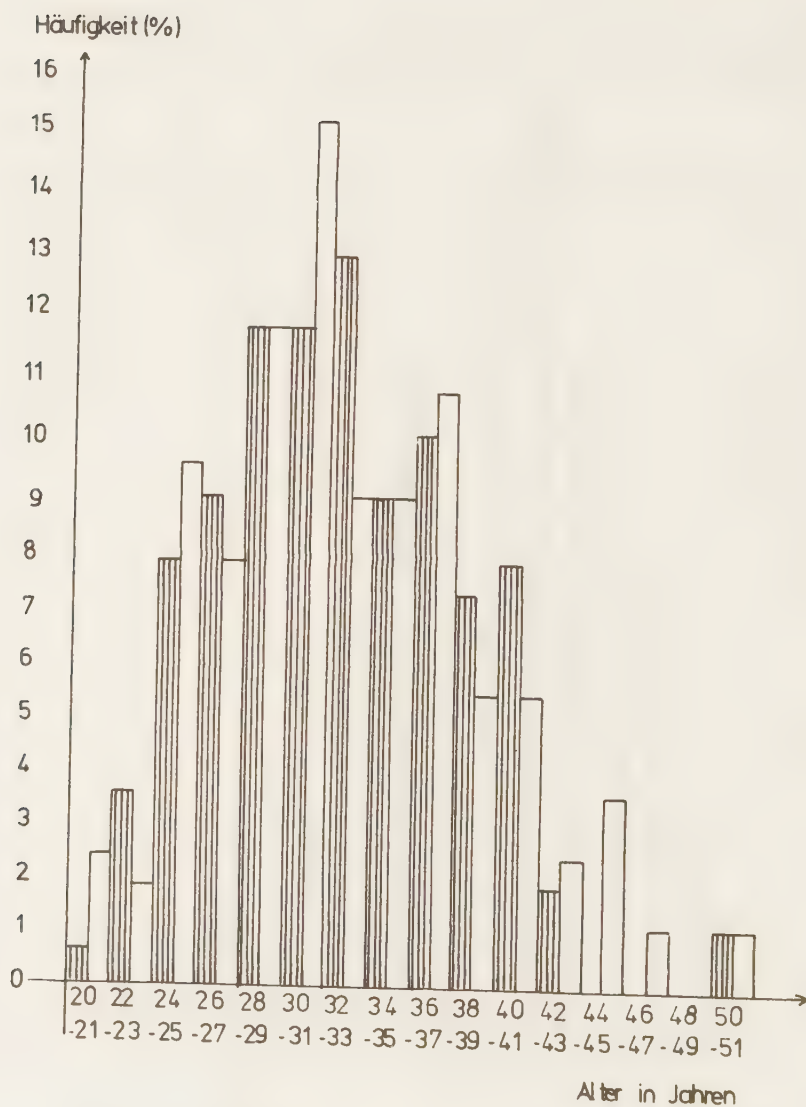
Fälle: 36 (von 57 Müttern,
die bei der Geburt
ihres Kindes älter
als 35 Jahre alt
waren)

= 63,2%



Großmütter mütterlicherseits:

-  Probanden
 Kontrollen

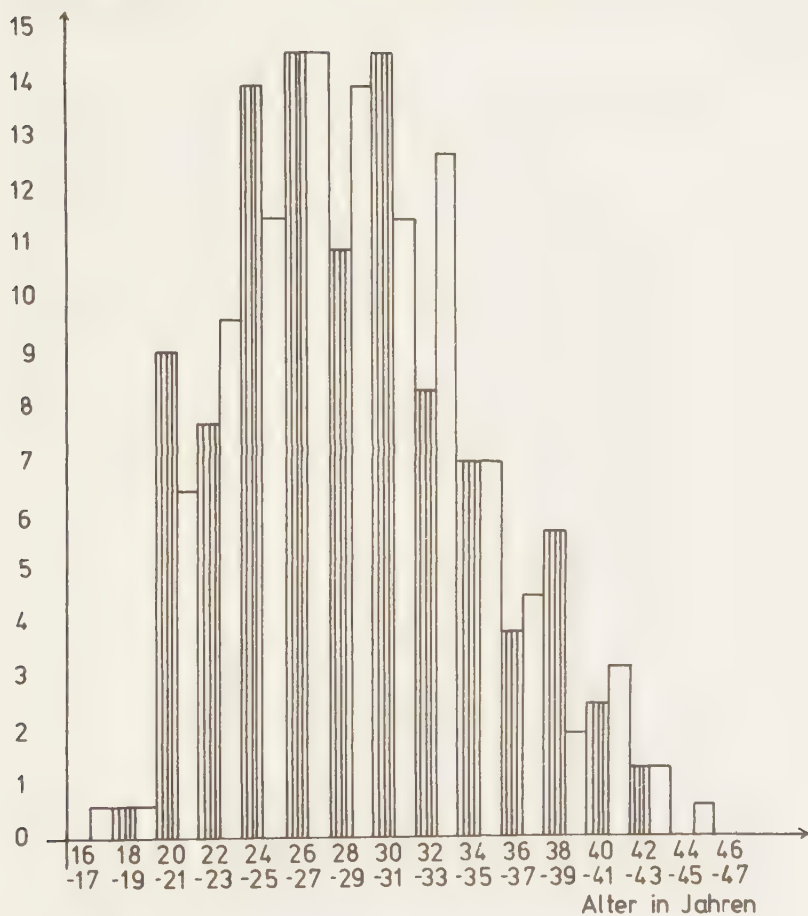


Großväter mütterlicherseits.

▨ Probanden

□ Kontrollen

Häufigkeit (%)

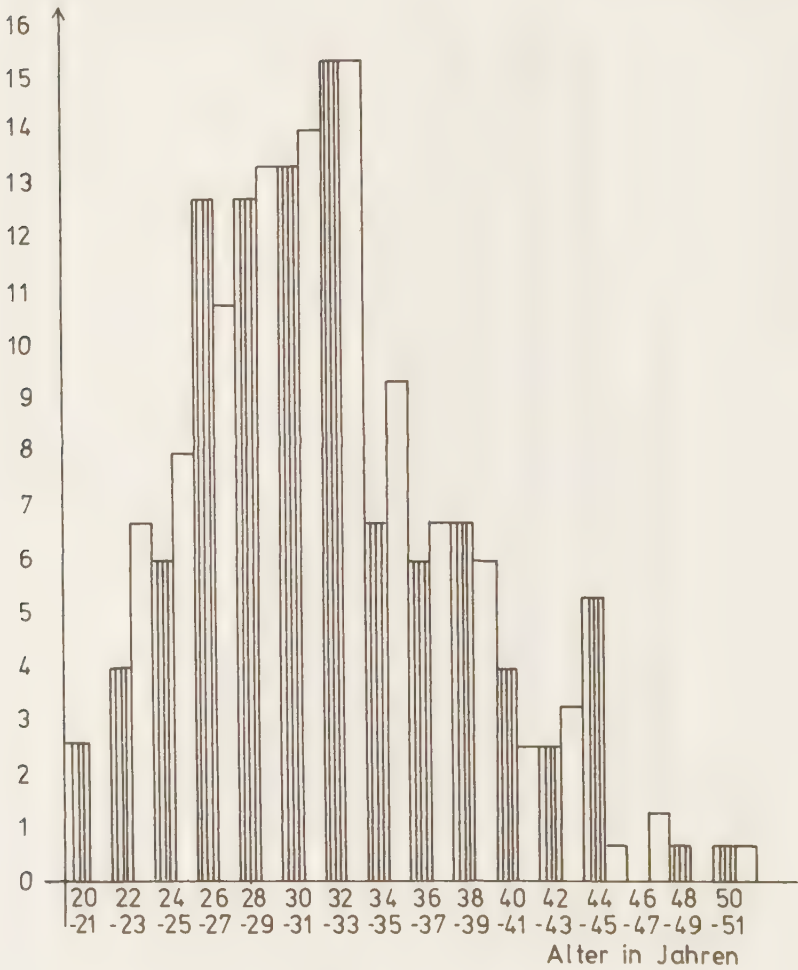


Großmütter väterlicherseits:

 Probanden

 Kontrollen

Häufigkeit (%)



Großväter väterlicherseits:

▨ Probanden

□ Kontrollen

4. Durchschnittliches Gebäralter in den einzelnen Jahrgängen

Bei der Berechnung des Durchschnittsalters in den einzelnen Jahrgängen von 1901 bis 1975, mit dem Frauen Kinder bekamen (es wurden hierfür ausschließlich Kontrollfälle verwendet), zeichnet sich eine deutliche Abnahme des durchschnittlichen Gebäralters im Laufe der Jahre ab (Tabelle S.76, S. 77 und S.78, Diagramm S.79). Beispielsweise lag der Durchschnitt in den Jahren 1901 bis 1920 bei 31 Jahren und im Zeitraum von 1955 bis 1975 bei 27,6 Jahren.

Eine deutliche Zunahme des Gebäralters ist jeweils nach den beiden Weltkriegen zu beobachten.

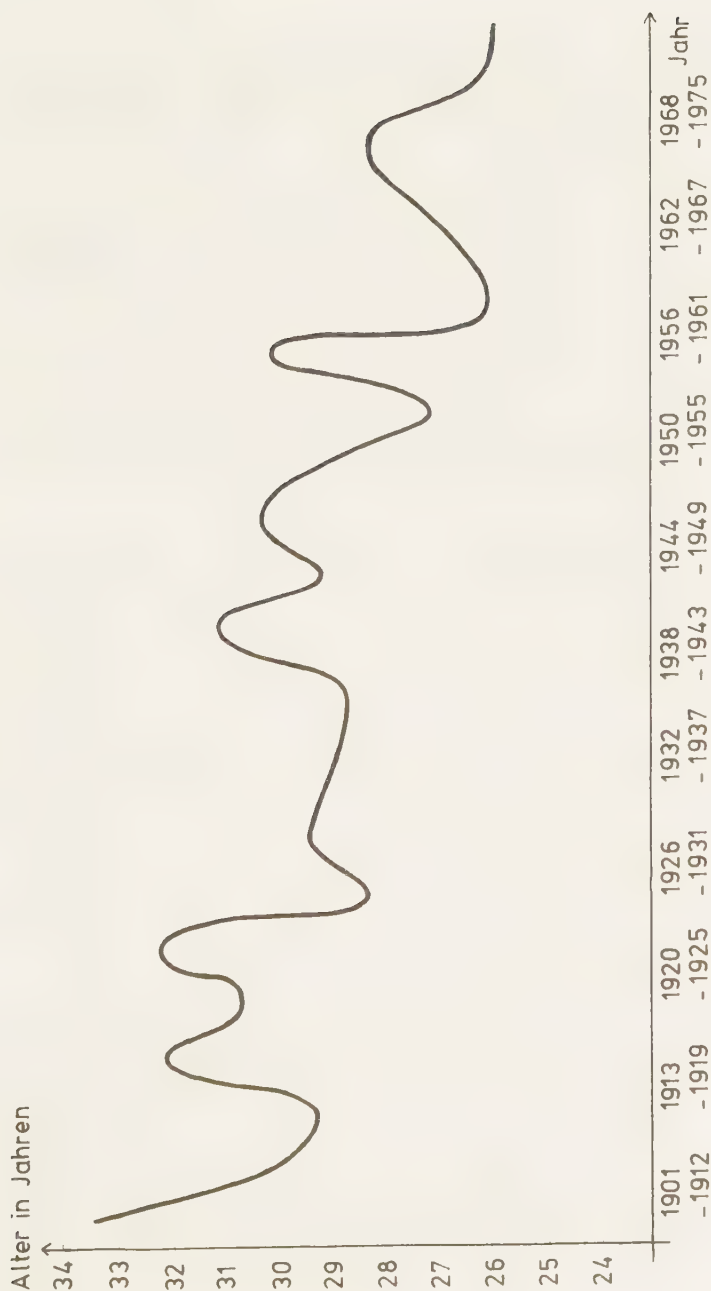
Durchschnittliches Gebäralter in den einzelnen
Jahrgängen von 1901 bis 1975

Jahrgang	Anzahl der Frauen, die in diesem Jahr geboren haben	Durchschnitts- alter	im Diagramm verwandte Klassen
1901	1	32,5 J.	
1902	1	31,8 J.	33,4 J.
1904	1	35,8 J.	
1908	2	29,5 J.	
1911	3	36,2 J.	30,0 J.
1912	2	24,3 J.	
1913	1	25,2 J.	
1914	3	28,4 J.	29,2 J.
1916	1	34,1 J.	
1917	2	33,0 J.	
1918	2	33,4 J.	32,1 J.
1919	4	29,9 J.	
1920	6	29,1 J.	
1921	7	29,1 J.	30,6 J.
1922	4	33,7 J.	
1923	4	28,7 J.	
1924	3	35,0 J.	32,2 J.
1925	4	32,8 J.	
1926	7	30,3 J.	
1927	2	24,2 J.	28,3 J.
1928	5	30,4 J.	
1929	10	30,0 J.	
1930	6	26,2 J.	29,4 J.
1931	14	32,0 J.	
1932	8	29,6 J.	
1933	6	26,1 J.	29,2 J.
1934	19	32,0 J.	

Jahrgang	Anzahl der Frauen, die in diesem Jahr geboren haben	Durchschnitts- alter	im Diagramm verwandte Klassen
1935	14	30,5 J.	
1936	20	28,2 J.	28,8 J.
1937	21	27,8 J.	
1938	15	29,6 J.	
1939	22	28,1 J.	28,8 J.
1940	16	28,7 J.	
1941	23	32,4 J.	
1942	12	30,8 J.	31,1 J.
1943	9	30,0 J.	
1944	13	29,7 J.	
1945	7	29,7 J.	29,2 J.
1946	13	28,1 J.	
1947	11	28,5 J.	
1948	8	31,1 J.	30,3 J.
1949	9	31,4 J.	
1950	11	25,9 J.	
1951	9	28,0 J.	29,3 J.
1952	3	33,9 J.	
1953	2	27,6 J.	
1954	3	25,4 J.	27,1 J.
1955	4	28,3 J.	
1956	5	31,8 J.	
1957	2	31,3 J.	30,2 J.
1958	3	27,4 J.	
1959	6	25,1 J.	
1960	4	25,3 J.	26,1 J.
1961	5	27,9 J.	
1962	8	24,6 J.	
1963	7	26,8 J.	26,5 J.
1964	11	28,0 J.	

Jahrgang	Anzahl der Frauen, die in diesem Jahr geboren haben	Durchschnitts- alter	im Diagramm verwandte Klassen
1965	15	24,8 J.	
1966	8	27,8 J.	27,6 J.
1967	5	30,3 J.	
1968	10	32,7 J.	
1969	8	27,6 J.	29,4 J.
1970	11	28,0 J.	
1971	11	26,6 J.	
1972	17	24,9 J.	26,5 J.
1973	13	27,9 J.	
1974	6	26,2 J.	26,0 J.
1975	2	25,7 J.	

VERÄNDERUNGEN DES GEBÄRALTERS IM ZEITRAUM VON 1901 bis 1975



XII. D I S K U S S I O N

1. Zusammenfassung von fünf Arbeiten über die Bedeutung des Alters der Großmütter mongoloider Kinder

1963 verglich GREENBERG das mütterliche und großmütterliche Alter von 149 mongoloiden Kindern und 356 Kontrollen. Sowohl die mongoloiden als auch die gesunden Kinder waren im Zeitraum von 1953 - 1957 in Essex (GB) geboren worden. Er teilte die Mütter nach ihrem Alter auf in die Gruppen "unter 35 Jahre" und "ab einschließlich 35 Jahre". Hinsichtlich des Alters der Großmütter mütterlicherseits kam er zu folgenden Ergebnissen:

Alter der Großmütter

in der Gruppe	Down-Syndrom	Kontrollen
<u>"Mütter unter 35 J."</u>		
unter 35 Jahre	37	231
ab einschl. 35 Jahre	24	77

Zusätzlich führte er eine Aufteilung der Mütter nach ihrem Alter in die Gruppen "unter 30 Jahre" und "ab einschließlich 30 Jahre" durch:

Alter der Großmütter

in der Gruppe	Down-Syndrom	Kontrollen
<u>"Mütter unter 30 J."</u>		
unter 35 Jahre	20	166
ab einschl. 35 Jahre	18	51

Großmütter mongoloider Kinder waren bei der Geburt ihrer Töchter zu einem größeren Prozentsatz über 35 Jahre alt als die Großmütter gesunder Kinder.

FORSSMAN und AKESSON führten 1967 eine Untersuchung über das Alter der Großmütter mütterlicherseits von 1282 mongoloiden Kindern durch.

Sie teilten das Alter der Mütter in Klassen ein und bestimmten für jede dieser Klassen das Durchschnittsalter der Großmütter bei der Geburt ihres Kindes:

Mütter:	Durchschnittsalter der Großmütter:
bis 25 Jahre	29,7 Jahre
bis 30 Jahre	30,2 Jahre
ab einschl. 30 Jahre bis 40 Jahre	31,0 Jahre
ab einschl. 40 Jahre	31,3 Jahre

Zwischen den einzelnen Altersgruppen der Mütter war kein statistisch signifikanter Unterschied beim Alter der Großmütter festzustellen.

Ebenfalls 1967 bestimmte MIKKELSEN bei 62 Kindern, die eine zytogenetisch gesicherte freie Trisomie 21 aufwiesen, das Durchschnittsalter der Großeltern und verglich es zum Teil mit dem Durchschnitt der entsprechenden Gesamtbevölkerung Dänemarks:

Großmütter mütterlicherseits:	28,47 Jahre
Gesamtbevölkerung Dänemarks im gleichen Zeitraum:	28,72 Jahre

Die Differenz ist statistisch nicht signifikant.

Großmütter väterlicherseits:	26,88 Jahre
------------------------------	-------------

Die Großmütter väterlicherseits sind statistisch signifikant jünger als die Großmütter mütterlicherseits und als der Durchschnitt der Bevölkerung Dänemarks.

Großväter mütterlicherseits:	33,15 Jahre
Großväter väterlicherseits:	30,43 Jahre

Diese Differenz ist statistisch signifikant. Ein Vergleich mit der Gesamtbevölkerung liegt nicht vor.

STOLLER und COLLMANN führten 1969 eine Untersuchung mit 328 Fällen von Down-Syndrom durch. Als Kontrollen dienten Frauen, die im gleichen Zeitabschnitt geboren hatten wie die Mütter der mongoloiden Kinder. Sie bekamen folgende Mittelwerte:

	Down-Syndrom	Kontrollen
Mütter:	34,4 Jahre	27,9 Jahre
Großmütter mütterlicherseits:	29,8 Jahre	29,9 Jahre

Ferner teilten sie die Mütter ebenso wie Forssman und Akesson in Altersklassen ein:

Mütter:	Alter der Großmütter:
bis 25 Jahre	29,4 Jahre
bis 30 Jahre	28,8 Jahre
ab einschl. 30 Jahre bis 40 Jahre	30,3 Jahre
ab einschl. 40 Jahre	30,1 Jahre

Diese Ergebnisse stimmen ziemlich genau mit denen von Forssman und Akesson überein. Es besteht auch hier kein signifikanter Unterschied zwischen den Mittelwerten für das Alter der Großmütter in den einzelnen Altersklassen der Mütter.

PAPP, VARADI und SZABO (1975) sammelten die Daten von 262 mongoloiden Kindern, die zwischen 1970 und 1974 geboren worden waren. In 24% der Fälle war die Diagnose durch eine zytogenetische Untersuchung abgesichert. Das Alter der Mütter war in allen 262 Fällen bekannt, das Alter der Väter in 249 Fällen, das Alter der Mütter der Mütter in 223 Fällen und das Alter der Mütter der Väter in 207 Fällen. Die Kontrollfälle erhielten die Autoren, indem sie 1974 Mütter gesunder Kinder befragten. Das Alter der Mütter war in allen 492 Vergleichsfällen bekannt, das Alter der Väter in 491 Fällen,

das Alter der Mütter der Mütter in 461 Fällen und das Alter der Mütter der Väter in 318 Fällen.

Für das Alter der Eltern bekamen sie folgende Mittelwerte:

Mütter der Mongoloiden:	28,65 Jahre
Mütter der Kontrollen:	25,37 Jahre
Väter der Mongoloiden:	31,56 Jahre
Väter der Kontrollen:	28,30 Jahre

Die Mütter wurden ihrem Alter nach in die Gruppen "bis 30 Jahre" und "ab einschließlich 30 Jahre" aufgeteilt. Innerhalb dieser Gruppen wurde das Alter der Großmütter bestimmt:

Mütter:	Alter jeweils der eigenen Mutter	
	Down-Syndrom	Kontrollen
bis 30 Jahre	27,50 Jahre	26,41 Jahre
ab 30 Jahre	27,96 Jahre	29,10 Jahre
Väter:		
bis 30 Jahre	28,03 Jahre	26,74 Jahre
ab 30 Jahre	28,15 Jahre	26,26 Jahre

Die Durchschnittsalter der Großmütter mütterlicherseits der Gruppe "bis 30 Jahre" unterscheiden sich auf dem 90%-Niveau, während sie sich in der Gruppe "ab 30 Jahre" auf dem 70%-Niveau unterscheiden.

Die Durchschnittsalter der Großmütter väterlicherseits der Gruppe "bis 30 Jahre" unterscheiden sich auf dem 85%-Niveau, während sie sich in der Gruppe "ab 30 Jahre" auf dem 95%-Niveau unterscheiden. Nur das letzte Ergebnis ist als signifikant anzusehen.

2. Diskussion der Ergebnisse dieser Arbeit

a) Alter der Eltern

Die bereits bekannte Tatsache, daß Mütter mongoloider Kinder im Durchschnitt älter sind als Mütter gesunder Kinder ließ sich auch an Hand der 172 hier untersuchten Fälle eindeutig nachweisen. Daß das ebenfalls erhöhte väterliche Alter keine Bedeutung für das Entstehen einer Trisomie 21 beim Kind hat, wird allein durch die bestehende Korrelation des Alters von Eheleuten nicht bewiesen. Theoretisch könnte auch ein Alterseinfluß der Väter bestehen und das höhere Alter der Ehefrauen nur durch diese Korrelation bedingt sein. Von größerem Aussagewert ist die Tatsache, daß kein gleichbleibender Altersunterschied zwischen Probandenvätern und Kontrollvätern besteht, wenn das Alter der Ehefrauen bei beiden Gruppen konstant gehalten wird.

Möglicherweise besteht aber unabhängig von dieser Korrelation eine leichte Erhöhung des väterlichen Alters beim Morbus Down. Es wurde jazytogenetisch mit Hilfe der Fluoreszenz-Markierungsmethode nachgewiesen, daß etwa 30% der Trisomien auf eine Non-disjunction während der Spermiogenese zurückzuführen sind (siehe S. 15). Eine verlängerte Prophase der ersten meiotischen Teilung gibt es hier nicht. Es wäre jedoch in Betracht zu ziehen, daß mit zunehmendem Alter im Organismus mehr mutierte Zellen zu finden sind.

Der Test von Kolgomoroff und Smirnow zeigt, daß etwa 50% der Mütter mongoloider Kinder sich bezüglich ihres Gebäralters wie die Normalbevölkerung verhalten (siehe S. 42). Damit ist nicht gesagt, daß diese 50% der von Penrose propagierten Gruppe A entsprechen. Es ist zwar wahrscheinlich, aber nicht

notwendigerweise der Fall, daß bei einer älteren Mutter altersabhängige Faktoren zur Trisomie 21 beim Kind geführt haben. Umgekehrt können bei jungen Frauen altersabhängige Faktoren wirksam werden, da das biologische Alter entscheidend ist, für das das chronologische Alter nur eine grobe Annäherung bietet. Eine altersunabhängige Gruppe A und eine altersabhängige Gruppe B müßten sich bezüglich des Alters daher in einem bestimmten Bereich überschneiden. Möglicherweise gibt das hier gefundene Alter von 31 bis 32 Jahren in etwa den Mittelwert eines solchen Bereiches an.

b) Alter der Großeltern

Beim Vergleich des Alters der Großeltern bei der Geburt ihrer Kinder ergeben sich zwischen Probandenfamilien und Kontrollfamilien keine signifikanten Unterschiede. Die Großmütter mütterlicherseits mongoloider Kinder sind im Durchschnitt 0,34 Jahre jünger als die Großmütter mütterlicherseits der gesunden Kinder. Dieses Ergebnis stimmt überraschend genau mit dem aus der Arbeit von Mikelsen (1967/ siehe S. 81) überein, in der diese Differenz 0,35 Jahre beträgt. Collmann und Stoller (1969/ siehe S. 82) fanden, daß die Probandengroßmütter 0,1 Jahre jünger waren als die Kontrollgroßmütter.

Der Unterschied zwischen dem Gebäralter der Mütter junger Mütter mongoloider Kinder (bis 27 Jahre) und dem Gebäralter älterer Mütter mongoloider Kinder (über 27 Jahre) ist mit 1,29 Jahren schon bemerkenswert, wenn auch statistisch noch nicht signifikant (84,44%-Niveau). Der Vergleich mit den entsprechenden Kontrollgruppen zeigt, daß dieser Unterschied hauptsächlich dadurch hervorgerufen

zu werden scheint, daß ältere Mütter mongoloider Kinder selbst im Durchschnitt jüngere Mütter haben als die Kontrollgruppe (83,55%-Niveau). Die Differenz von 1,15 Jahren stimmt mit den Ergebnissen von Papp et al. überein (Differenz: 1,14 Jahre/ siehe S. 83). Dieser Befund tritt deutlicher in Erscheinung bei der Untersuchung, welche Töchter, die bei der Geburt ihres Kindes unter 30 Jahre alt waren, Mütter haben, deren Gebäralter über 35 Jahren lag, und umgekehrt. Während bei jungen Töchtern der Prozentsatz älterer Mütter bei Probanden und Kontrollen etwa gleich hoch ist, gibt es bei den Probandenfamilien fast doppelt so viele ältere Mütter, die selbst junge Mütter haben, als bei den Kontrollfamilien. Diese Ergebnisse stimmen nicht mit denen der ähnlichen Untersuchung von Greenberg (1963/ siehe S. 80) überein.

Aus den Ergebnissen dieser Arbeit kann nicht geschlossen werden, daß Mosaikträger auf Grund eines erhöhten Alters der eigenen Eltern zu erkennen sind. Entweder geht der größte Teil der Mosaike aus einer normalen Zygote hervor, oder die Mosaikträger machen nur einen kleinen Prozentsatz der jungen Eltern mongoloider Kinder aus. Die Tatsache, daß das durchschnittliche mütterliche Alter bei nachgewiesenen Mosaikträgern etwa dem bei vollständigen Trisomien entspricht (siehe S. 34), macht es wahrscheinlich, daß die zweite der genannten Möglichkeiten zutrifft. Damit ist auch die geringe Erhöhung des Alters der Mütter junger Mütter mongoloider Kinder zu erklären, die ja bereits von mehreren Autoren beschrieben wurde, jedoch möglicherweise nur wegen zu kleiner Anzahl der Fälle nicht statistisch signifikant nachgewiesen werden konnte. Wenn Mosaike wirklich so selten die Ursache für die Ge-

burt eines mongoloiden Kindes bei jungen Eltern sind, so müssen andere zur Non-disjunction prädisponierende Faktoren eine größere Bedeutung haben. Neben der Non-disjunction während der Spermiogenese beim Vater und der balancierten Translokation bei einem Elternteil wäre beispielsweise die Heterogenität der homologen Chromosomen Nr. 21 zu nennen (siehe S. 20).

Der Befund, daß ältere Mütter mongoloider Kinder selbst häufiger jüngere Mütter haben als die Kontrollen, ließe sich durch folgende Hypothese erklären: Es existiert vielleicht bei diesen Frauen ein Faktor, der sowohl altersabhängig als auch erblich ist. Das Risiko, ein mongoloides Kind zu bekommen, ist dann bei ihnen größer als bei der Normalbevölkerung, und dieses Risiko wächst mit zunehmendem Alter. Ein solcher eine Non-disjunction begünstigender Faktor könnten überdurchschnittlich große, während der RNS-Synthese verschmelzende Nukleolen sein, deren Anzahl im Laufe des Lebens abnimmt und die infolgedessen immer länger persistieren müssen, um die erforderliche RNS-Menge noch produzieren zu können (siehe S. 19 und S.20).

XIII. Z U S A M M E N F A S S U N G

Das Alter der Eltern und Großeltern von 172 Kindern mit einer freien Trisomie 21 wurde untersucht und mit der gleichen Anzahl Kontrollen verglichen.

Die Ergebnisse sind folgendermaßen:

- 1.) Das Alter der Mütter mongoloider Kinder ist gegenüber dem der Kontrollen deutlich erhöht.
- 2.) Eine Bedeutung des Alters der Väter für das Entstehen einer Trisomie 21 beim Kind ist nicht erkennbar.
- 3.) Das Alter der Großeltern der mongoloiden Kinder unterscheidet sich nicht statistisch signifikant von dem der Kontrollen.

Das Gebäralter der Mütter junger Mütter mongoloider Kinder ist (statistisch nicht signifikant) höher als das der entsprechenden Kontrollen.

Das Gebäralter der Mütter älterer Mütter mongoloider Kinder ist (statistisch nicht signifikant) niedriger als das der entsprechenden Kontrollen.

Um für die Differenz von 0,733 Jahren zwischen dem Alter der Mütter junger Mütter (unter 27 Jahren) mongoloider Kinder und dem Alter der entsprechenden Kontrollen eine Signifikanz zu bekommen, würden etwa 1300 Fälle benötigt, vorausgesetzt, daß die Altersverteilung die gleiche ist wie bei den hier untersuchten Familien.

L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S

- 1.) AARSKOG, D.
Down's syndrome transmitted through maternal mosaicism
Acta paediat. scand. 58, 609-614 (1969)
- 2.) AKESSON, H.O., H. FORSSMAN
A study of maternal age in Down's syndrome
Ann. Hum. Genet. 29/3, 271-276 (1966)
- 3.) ALTER, A.A., S.L. LEE, M. POURFAR, G. DOBKIN
Leukocyte alkaline phosphatase in mongolism: a possible chromosome marker
J. clin. Invest. 41, 1341 (1962)
- 4.) BEADLE, G.W.
A gene for sticky chromosomes in Zea mays
Z. indukt. Abstammungs- u. Vererbungslehre 63, 195 (1932)
- 5.) BEBER, B.A., R.E. LITT, D.H. ALTMAN
A new radiographic finding in mongolism
Radiology 86, 332 (1966)
- 6.) BENNHOLDT-THOMSEN, C.
Über den Mongolismus und andere angeborene Abartungen in ihrer Beziehung zum hohen Alter der Mutter
Z. Kinderheilk. 53, 427 (1932)
- 7.) BLANK, C.E., P.M. LORD, M.D. CASEY, B.M. LAWRENCE
Chromosome mosaicism in a mongol born to a young mother
Cytogenetics 2, 76 (1963)
- 8.) BLEYER A.
Role of advanced maternal age in causing mongolism
Amer. J. Dis. Child. 55, 79-92 (1938)
- 9.) BLUMBERG, B.S., B.J.S. GERSTLEY, A.J. SUTNICK, J. MILLMAN, T.W. LONDON
Australia antigen, Hepatitis virus and Down's syndrome
Ann. NY Acad. Sci. 171, 486-497 (1970)
- 10.) BODENSTEINER, J.B., H. ZELLWEGE
Mongolism preventable by amniocentesis - An appraisal of the genetic considerations
Clin. Pediat. 10/10, 554- 556 (1971)
- 11.) BODMER, W.F.
Effects of maternal age on the incidence of congenital abnormalities in mouse and man
Nature (London) 190, 1134-1135 (1961)

- 12.) BRANDT, N., A. FRØLAND, M. MIKKELSEN, A. NIELSEN,
N. TOLSTRUP
Galactosaemia locus and the Down's syndrome
chromosome
Lancet II, 700 (1963)
- 13.) BREG, W.R.
Family counselling in Down's syndrome
Ann. NY Acad. Sci. 171, 645-653 (1970)
- 14.) BREG, W.R., J.G. CORNWELL, O.J. MILLER
The association of the triple-X-syndrome
and mongolism in two families
Amer. J. Dis. Child. 104, 534-535 (1962)
- 15.) BUCK, C., G.H. VALENTINE, K. HAMILTON
Reproductive performance of mothers of
mongols
Amer. J. Ment. Defic. 70/6, 886-893 (1966)
- 16.) BURCH, P.R.J.
Down's syndrome and maternal age
Nature 221 (1969)
- 17.) BURGIO, G.R., F. SEVERI, R. ROSSONI, R. VACCARO
Mongolism and thyroid autoimmunity
Lancet I, 166 (1965)
- 18.) BUTCHER, R.L., N.W. FUGO
Overripeness and the mammalian ova II.
Delayed ovulation and chromosome anomalies
Fertil. Steril. 18, 297-302 (1967)
- 19.) CARTER, C.O., K.A. EVANS, A.M. STEWART
Maternal radiation and Down's syndrome
(mongolism)
Lancet II, 1042 (1961)
- 20.) CHITHAM, R.G., E. MCIVER
A cytogenetic and statistical survey of
105 cases of mongolism
Ann. Hum. Genet. 28, 309-315 (1965)
- 21.) COHEN, B.H., A.M. LILIENTHAL
The epidemiological study of mongolism
in Baltimore
Ann. NY Acad. Sci. 171, 320-327 (1970)
- 22.) COLLIMANN, R.D., A. STOLLER
A survey of mongoloid births in Victoria,
Australia, 1942-57
Amer. J. publ. Hlth. 52, 813 (1962)
- 23.) COLLIMANN, R.D., A. STOLLER
Comparison of a e distributions for mothers
of mongols born in high and in low birth
incidence areas and years in Victoria,
1942-57
J. ment. Defic. Res. 7/2, 79-83 (1963)

- 24.) COLLMANN, R.D., A. STOLLER
Patterns of occurrence of births in Victoria, Australia, producing Down's syndrome (mongolism) and congenital anomalies of the central nervous system: a 21-year prospective and retrospective survey
Med. J. Aust. 52(I)/1, 1-4 (1965)
- 25.) COLLMANN, R.D., A. STOLLER
virus aetiology for Down's syndrome (mongolism)
Nature 208/5013, 903-904 (1965)
- 26.) COLLMANN, R.D., A. STOLLER
Incidence of infective hepatitis followed by Down's syndrome nine months later
Lancet II, 1221-1223 (1965)
- 27.) COLLMANN, R.D., A. STOLLER
Grandmaternal age at birth of mothers of children with Down's syndrome (mongolism)
J. ment. Defic. Res. 13, 201-205 (1969)
- 28.) COOKE, P., D.J. CURTIS
General and specific patterns of acrocentric association in parents of mongol children
Humangenetik 23, 279-287 (1974)
- 29.) COPPEN, A., V. COWIE
Maternal health and mongolism
Br. Med. J. 1, 1843-1847 (1960)
- 30.) COWIE, V., E. SLATER
The fertility of mothers of mongols
J. ment. Defic. Res. 12, 196 (1968)
- 31.) DHADIAL, R., R.A. PFEIFFER
Cytogenetic studies in families with two 47, +21 siblings
J. Genet. Hum. 20/4, 297-322 (1972)
- 32.) DONNEL, G.N., W.R. BERGGREN, J. MELNYK, R. KOCH
Enhancement of erythrocyte-galactokinase activity in Langdon-Down-Trisomy
Lancet I, 553 (1965)
- 33.) DRILLIEN, C.M., E.M. WILKINSON
Emotional stress preceeding mongoloid births
Develop. Med. Child. Neurol. 6, 140 (1964)
- 34.) DUNSDON, M.J., C.O. CARTER, R.M.C. HUNTLEY
Upper end of range of intelligence in mongolism
Lancet I, 565 (1960)

- 35.) EDWARDS, J.H.
Epidemiology of mongolism - Experience
in Birmingham
Ann. NY Acad. Sci. 171, 305-319 (1970)
- 36.) EDWARDS, R.G.
Meiosis in ovarian oocytes of adult mammals
Nature 196/4853, 446-450 (1962)
- 37.) EL-ALFI, O.S., P.M. SMITH, J.J. BIESELE
Chromosomal breaks in human leukocyte
cultures induced by an agent in the plasma
of infectious hepatitis patients
Hereditas 52, 285 (1964)
- 38.) EMANUEL, I., L.E. SEVER, Jr.S. MILHAM, H.C. THULINE
Accelerated aging in young mothers of
children with Down's syndrome
Lancet, 361-363 (1972)
- 39.) EVANS, H.J.
The nucleolus, virus infection, and trisomy
in man
Nature (London) 214, 361-363 (1967)
- 40.) FERRIER, S.
Enfant mongolien - parent mosaïque. Étude
de deux familles
J. Génét. hum. 13, 315-336 (1964)
- 41.) FIALKOW, P.J.
Autoimmunity: predisposing factor to chro-
mosomal aberrations?
Lancet I, 474 (1964)
- 42.) FIALKOW, P.J.
Thyroid antibodies, Down's syndrome, and
maternal age
Nature 214, 1253-1254 (1967)
- 43.) FIALKOW, P.J.
Thyroid autoimmunity and Down's syndrome
Ann. NY Acad. Sci. 171, 500 (1970)
- 44.) FIALKOW, P.J., H.C. THULINE, F. HECHT
Familial predisposition to thyroid disease
in Down's syndrome: controlled immunolo-
gical studies
Amer. J. Hum. Genet. 23, 67-86 (1971)
- 45.) FITZGERALD, P.H., R.R. LYCETTE
Mosaicism in man involving the autosome
associated with mongolism
Heredity 16, 509 (1961)
- 46.) FORSSMAN, H., H.O. AKESSON
Consanguineous marriages and mongolism
Ciba Foundation Study Group, No.25
J.A. Churchill, London, 23-29 (1967)

- 47.) GERMAN, J.
Mongolism, delayed fertilisation, and
human sexual behaviour
Nature 217/5128, 516-518 (1968)
- 48.) GIRALDO, G., R. RIBACCHI, D. BOLLOLI
The possible association of maternal virus
hepatitis and Down's syndrome
Lav. Ist. Anat. Univ. Perugia 26/1, 15-28
(1966)
- 49.) GOSDEN, R.G., D.E. WALTERS
Effects of low dose X-irradiation on chro-
mosomal non-disjunction in aged mice
Nature 248/5443, 54 (1974)
- 50.) GREENBERG, R.C.
Two factors influencing the births of
mongols to younger mothers
Med. Offr. 109, 62 (1963)
- 51.) HAMERTON, J.L., S.M. BRIGGS, F. GIANNELLI,
C.O. CARTER
Chromosome studies in detection of parents
with high risk of second child with Down's
syndrome
Lancet II (1961)
- 52.) HAMERTON J.L., F. GIANNELLI, P.E. POLANI
Cytogenetics of Down's syndrome I. Data
on a consecutive series of patients referred
for genetic counselling and diagnosis
Cytogenetics 4, 171-185 (1965)
- 53.) HENDERSON, S.A., R.G. EDWARDS
Chiasma frequency and maternal age in
mammals
Nature (London) 218, 22-28 (1968)
- 54.) HSU, L.Y.F., M. GERTNER, E. LEITER, K. HIRSCH-
HORN
Paternal trisomy 21 mosaicism and Down's
syndrome
Amer. J. Hum. Genet. 23, 592-601 (1971)
- 55.) INGALLS, T.H.
Maternal health and mongolism
Lancet, 213-215 (1972)
- 56.) JAMES, W.H.
Curve fitting, maternal age and mongolism
Hum. Heredity 20, 417-419 (1970)
- 57.) JENKINS, R.L.
Etiology of mongolism
Amer. J. Dis. Child. 45, 506-519 (1933)
- 58.) JUBERG, R.C., B. JONES
The christchurch chromosome
New Eng. J. Med. 282, 292-297 (1970)

- 59.) KELSALL, P.
Non-disjunction and maternal age in
D. melanogaster
Genet. Res. 4/2, 284-289 (1963)
- 60.) KLINGER, H.P., H.W. KAVA, M. HACHAMOVITCH
Chromosome studies in human female meiosis
Ann. NY Acad. Sci. 171, 431-439 (1970)
- 61.) KÖNIG, K.
Der Mongolismus
Hippokrates-Verlag (1959)
- 62.) KRMPOTIC, E., B.M. HARDIN
Secondary non-disjunction causing regular
trisomy 21 in the offspring of a mosaic
trisomy 21 mother
Amer. J. Obstet. Gynec. 110, 589-590 (1971)
- 63.) KUCERA, J.
Down's syndrome and infectious hepatitis
Lancet I, 569-570 (1970)
- 64.) LANGE, K., B.M. PAGE, R.C. ELSTON
Age trends in human chiasma frequencies
and recombination fractions I.
Amer. J. hum. Genet. 27/3, 410 (1975)
- 65.) LECK, I.
Incidence and epidemicity of Down's syndrome
Lancet II, 457-460 (1966)
- 66.) LEJEUNE, L.
The 21 trisomy - current stage of chromo-
somal research
Progress in Human Genetics, 144 (1964)
- 67.) LEJEUNE, J.
Chromosomes in trisomy 21
Ann. NY Acad. Sci. 171, 381-389 (1970)
- 68.) LENZ, W., R.A. PFEIFFER, W. TÜNTE
Chromosome anomalies by supernumerary
chromosomes (trisomies), and age of the
mother
Dtsch. Med. Wschr. 91/28, 1262-1267 (1966)
- 69.) LICZNEFSKI, G., J. LINDSTEN
Trisomy 21 in man due to maternal non-
disjunction during the first meiotic
division
Hereditas (Lund), 153-154 (1972)
- 70.) MANTEL, N., C.R. STARK
Paternal age in Down's syndrome
Amer. J. Ment. Defic. 71, 1025 (1966/67)
- 71.) MALCOLM, A., M.A. FERGUSON-SMITH, S.D. HANDMAKER
Observations on the satellited chromosomes
Lancet I, 638 (1961)

- 72.) MANOTAYA, T., E.L. POTTER
Oocytes in prophase of meiosis from squash
preparations of human fetal ovaries
Fertil. Steril. 14/4, 378-392 (1963)
- 73.) MARMOL, J.G., A.L. SCRIGGINS, R.F. VOLLMAN
Mothers of mongoloid infants in the
collaborative project
Ann. J. Obstet. Gynec. 104, 533-543 (1969)
- 74.) MATSUNAGA, E.
Mongolism
Ciba Foundation study group No. 25 S. and
A. Churchill, London (1967)
- 75.) MATSUNAGA, E., A. TONOMURA
Maternal age of mosaics with Down's syndrome
Ann. Rep. Nat. Inst. Genet. Japan 17,
129-130 (1966)
- 76.) McDONALD, A.D.
Thyroid disease and other maternal factors
in mongolism
Canad. Med. Ass., 1085-1089 (1972)
- 77.) MCKAY, R.J.
Whose chromosomes to count in mongolism?
Pediatrics 36/4, 620-623 (1965)
- 78.) MÉHES, K.
Paternal trisomy 21 mosaicism and Down's
anomaly
Humangenetik 17, 297-300 (1973)
- 79.) MELLON, J.P.
Mongolism and thyroid autoantibodies
J. ment. Defic. Res. 7, 125-146 (1963)
- 80.) MIKAMO, K.
Mechanism of non-disjunction of meiotic
chromosomes and of degeneration of maturation
spindles in eggs affected by intrafolli-
cular overripeness
Experientia 24, 75-78 (1968)
- 81.) MIKKELSEN, M.
Familial Down's syndrome
Ann. Hum. Genet. 30, 125-146 (1966)
- 82.) MIKKELSEN, M.
Down's syndrome at young maternal age:
Cytogenetical and genealogical study of
81 families
Ann. Hum. Genet. 31, 51-69 (1967)
- 83.) MIKKELSEN, M., J. STENE
The effect of maternal age on the incidence
of Down's syndrome
Humangenetik 16/1-2, 141-146 (1972)

- 84.) MIKKELSEN, M.
Down's syndrome. Current stage of
cytogenetic research
Humangenetik 12/1, 1-18 (1971)
- 85.) MIKKELSEN, M., A. HALLBERG, H. POULSEN
Maternal and paternal origin of extra
chromosome in trisomy 21
Hum. Genet. 32, 17-21 (1976)
- 86.) MILHAM, S., A.M. GITTELSON
Parental age and malformations
Hum. Biol. 37, 13 (1965)
- 87.) MILLER, M.E., W.J. MELLMAN, G. KOHN, W.H. DIETZ
Qualitative and quantitative deficiencies
of immunoglobulin G (IgG) in newborns with
Down's syndrome
Ann. NY Acad. Sci. 171, 512-515 (1970)
- 88.) MILLER, R.W.
Neoplasia and Down's syndrome: Leukemia
Ann. NY Acad. Sci. 171, 637-643 (1970)
- 89.) MORIC-PETROVIC, S., P. KALICANIN
Mother's age and Down's syndrome
J. Ment. Defic. Res. 12/2, 138-143 (1968)
- 90.) MURPHY, D.P.
The birth of congenitally malformed children
in relation to maternal age
Ann. NY Acad. Sci. 57, 503 (1951)
- 91.) NICHOLS, W.W., A. LEVAN, B. HALL, G. ÖSTERGREN
Measles-associated chromosome breakage
Hereditas 48, 367-370 (1962)
- 92.) NICHOLS, W.W.
Virusinduzierte Chromosomenveränderungen
Triangel 11, 103-106 (1972)
- 93.) NOYES, R.W.
Physiology of ovarian aging
Ann. NY Acad. Sci. 171, 517-523 (1970)
- 94.) ØSTER, J.E.M.
Mongolism
Copenhagen: Danish Science Press (1953)
- 95.) ØSTER, J.E.M.
The causes of mongolism
Danish Med. Bull. 3, 158-164 (1956)
- 96.) ORYE, E.
Satellite association and variations in
length of the nucleolar constriction of
normal and variant human G chromosomes
Humangenetik 22, 299-309 (1974)

- 97.) PAPP, Z., K. CSÉSEI, J. SKAPINYEZ, B. DOLHAY
Paternal normal/trisomy 21 mosaicism
as an indication for amniocentesis
Clin. Genet. 6, 192-194 (1974)
- 98.) PAPP, Z., E. VÁRADI, Z. SZABO
Grandmaternal age at birth of parents
of children with Down's syndrome
(1975) unveröffentlicht
- 99.) PARSON, P.A.
Maternal age and development variability
J. exp. Biol. 39, 251-260 (1962)
- 100.) PENROSE, L.S.
On the interaction of heredity and environ-
ment in the study of human genetics with
special reference to mongolian imbecility
J. Genet. 25, 407 (1932)
- 101.) PENROSE, L.S.
The relative effects of paternal and ma-
ternal age in mongolism
J. Genet. 27, 219-224 (1933)
- 102.) PENROSE, L.S.
Maternal age, order of birth, and develop-
mental abnormalities
J. Ment. Sci., Nov. 1-10 (1939)
- 103.) PENROSE, L.S.
Maternal age in familial mongolism
J. Ment. Sci. 97, 738-747 (1951)
- 104.) PENROSE, L.S.
Observations on the aetiology of mongolism
Lancet 267, 505-509 (1954)
- 105.) PENROSE, L.S.
Mongolian idiocy and maternal age
Ann. NY Acad. Sci. 57, 494 (1955)
- 106.) PENROSE, L.S.
Mongolism
Brit. med. Bull. 17, 184-189 (1961)
- 107.) PENROSE, L.S.
Paternal age in mongolism
Lancet I, 1101 (1962)
- 108.) PENROSE, L.S.
Fingerprints, palms and chromosomes
Nature (London) 197, 933-938 (1963)
- 109.) PENROSE, L.S.
Genetical aspects of mental deficiency
Int. Copenhagen Congr. Sci. Study Ment.
Retard. 1, 165 (1964)

- 110.) PENROSE, L.S.
Dermatoglyphics in mosaic mongolism and allied conditions
Proc. XI Int. Congr. of Genetics 3, The Hague, 973-980 (1964)
- 111.) PENROSE, L.S.
The causes of Down's syndrome
Advances in teratology, Vo. 1 Ed. D.H.M. Woollam London: Logos Press (1965)
- 112.) PENROSE, L.S.
The effects of change in maternal age distribution upon the incidence of mongolism
J. Ment. Defic. Res. 11/1, 54-57 (1967)
- 113.) PFEIFFER, R.A.
Handbuch für Kinderheilkunde I/1 (1971)
- 114.) PLEYDELL, M.J.
Mongolism and other congenital abnormalities: an epidemiological study in Northamptonshire
Lancet I, 1314 (1957)
- 115.) POLANI, P.E.
Mongolism
J. Obstet. Gynec. Brit. Cwlth. 69/5, 822-830 (1962)
- 116.) PORTIN, P.
Sequence of meiotic events in female D. melanogaster. Temperature-sensitive periods of autosomal crossing-over and secondary non-disjunction of X-chromosomes
Hereditas 77/1, 53 (1974)
- 117.) PRIEST, J.H.
Parental dermatoglyphics in age independent mongolism
J. Med. Genet. 6, 304-309 (1969)
- 118.) PRIEST, J.H., C. VERHULST, S. SIRKIN
Parental dermatoglyphics in Down's syndrome A ten-year study
J. Med. Genet. 10/4 (1973)
- 119.) REED, T.E. et al.
Dermatoglyphic nomogram for the diagnosis of Down's syndrome
J. Pediat. 77, 1024-1032 (1970)
- 120.) RENKONEN, K.O., M. DONNER
Mongoloids, their mothers and sibships
Ann. Med. exp. Fenn. 42, 139 (1964)

- 121.) RICHARDS, B.W.
Mongolism: The effect of trends in age
at childbirth on incidence and chromo-
somal type
J. ment. Subnorm. 13(I)24, 3-13 (1967)
- 122.) RICHARDS, B.W.
Observations on mosaic parents of mongol
propositi
J. ment. Defic. Res. 14, 342-346 (1970)
- 123.) RICHARDS, B.W.
Mongols and their mothers
Brit. J. Psychiat. 122, 1 (1973)
- 124.) ROBINSON, J.A.
Origin of extra chromosome in trisomy 21
Lancet, 131-133 (1973)
- 125.) ROBINSON, A., W.B. GOAD, T.T. PUCK, J.S. HARRIS
Studies on chromosomal non-disjunction
in man III.
Amer. J. Hum. Genet. 21/5, 466-485 (1969)
- 126.) ROS, Y.
Comparative effect of maternal and paternal
age on the appearance of standard trisomy G
Acta Genet. Med. Gemell. 22/1, 27 (1973)
- 127.) ROSZKOWSKI, I., Z. KIETLINSKA-KUNIOLEK, T. OBREBSKI
The mother's age and some factors connected
with the formation of congenital malfor-
mations
Ginek. Pol. 37/10, 1077-1084 (1966)
- 128.) RUNDLE, A.T., J. ATKINS, B. SUDELL
The effects of parental age on some pheno-
type frequencies in Down's syndrome
Humangenetik 23, 137-148 (1974)
- 129.) SASAKI, M., Y. HARA, I. UCHIDA
Paternal origin of the extra chromosome
in Down's syndrome
Lancet II, 7840/1257 (1973)
- 130.) SCHAUMANN, B., M. ALTER
Dermatoglyphics in medical disorders
Springer-Verlag (1976)
Kapitel 6, 146-162
- 131.) SCHULL, W.J., J.V. NEEL
Maternal radiation and mongolism
Lancet I, 537 (1962)
- 132.) SCHUMAN, L.M., W.H. GULLEN
Background radiation and Down's syndrome
Ann. NY Acad. Sci. 171, 441-451 (1970)

- 133.) SEVER, J.L. et al.
Epidemiology of mongolism in the
collaborative project
Ann. NY Acad. Sci. 171, 328-340 (1970)
- 134.) SIGLER, A.T., A.M. LILIENFELD, B.H. COHEN,
J.E. WESTLAKE
Parental age in Down's syndrome (mongolism)
J. Pediat. 67/4, 631-642 (1965)
- 135.) SIGLER, A.T., B.H. COHEN, A.M. LILIENFELD,
J.E. WESTLAKE, W.H. HETZNECKER
Reproductive and marital experience of
parents of children with Down's syndrome
(mongolism)
J. Pediat. 70/4, 608-614 (1967)
- 136.) SMITH, G.F.
Analysis of clinical features of Down's
syndrome in relation to chromosomal changes
Ann. NY Acad. Sci. 171, 587-599 (1970)
- 137.) SMITH, A., R.G. RECORD
Fertility and reproductive history of
mothers of mongoloid defectives
Brit. J. prev. soc. Med. 9, 89 (1955)
- 138.) SMITH, D.W., E. THERMAN, K. PATAU, S.L. INHORN
Mosaicism in mother of two mongoloids
Amer. J. Dis. Child. 104, 534 (1962)
- 139.) SOLITAIRE, G.B., J.B. LAMARCHE
Brain weight in the adult mongol
J. ment. Defic. Res. 11, 79 (1967)
- 140.) SPELTMAN, M.P.
Mongolism - Survey in Cork City and country
J. Irish Med. Ass. 59/349, 12-13 (1966)
- 141.) STARK, C.R., N. MANTEL
Effects of maternal age and birth order
on the risk of mongolism and leukemia
J. Nat. Cancer Inst. 37/5, 687-698 (1966)
- 142.) STARK, C.R., N. MANTEL
Lack of seasonal- or temporal-spatial
clustering of Down's syndrome births
in Michigan
Amer. J. Epidemiol. 86/1, 199-213 (1967)
- 143.) STEVENSON, A.C., R. MASOR, K.D. EDWARDS
Maternal diagnostic X-irradiation before
conception and the frequency of mongolism
in children subsequently born
Lancet II, 1335-1337 (1970)
- 144.) STENE, J.
Detection of higher recurrence risk for
age-dependent chromosome abnormalities
with an application to trisomy G,
Human Heredity 20, 112-122 (1970)

- 145.) STEWART, J.S.S.
Mechanisms of non-disjunction in man
Nature 194/4825, 258-260 (1962)
- 146.) TALBERT, G.B., P.L. KROHN
Effect of maternal age on viability of
ova and uterine support of pregnancy
in mice
J. Reprod. Fertil. 11/3, 399-406 (1966)
- 147.) THERKELSEN, A.J.
Enlarged short arm of a small acrocentric
chromosome in grandfather, mother and
child, the latter with Down's syndrome
Cytogenetics 3, 441 (1964)
- 148.) THOMPSON, M.K.
Accelerated aging in young mothers of
children with Down's syndrome
Lancet II, 602-603 (1972)
- 149.) TIMSON, J., R. HARRIS, R.L. GADD, M.E. FERGUSON-
SMITH, M.A. FERGUSON-SMITH
Down's syndrome due to maternal mosaicism,
and the value of antenatal diagnosis
Lancet I, 549-550 (1971)
- 150.) TOKUNAGA, C.
The effects of low temperature and aging
on non-disjunction in *Drosophila*
Genetics 65/1, 75-94 (1970)
- 151.) TONOMURA, A., H. OISHI, E. MATSUNAGA, T. KURITA
Down's syndrome: a cytogenetic and statisti-
cal survey of 127 Japanese patients
Jap. J. Hum. Genet. 11, 1-16 (1966)
- 152.) TRUBOWITZ, S., D. KIRMAN, B. MASEK
The leukocyte alkaline phosphatase in
mongolism
Lancet II, 486 (1962)
- 153.) UCHIDA, I.A.
The effect of maternal age and radiation
on the rate of non-disjunction in *Droso-*
phila melanogaster
Canad. J. Genet. Cytol. 4/4, 402-408 (1962)
- 154.) UCHIDA, I.A.
Epidemiology of mongolism: The Manitoba
study
Ann. NY Acad. Sci. 171, 361-369 (1970)
- 155.) UCHIDA, I.A.
Paternal origin of the extra chromosome
in Down's syndrome
Lancet II, 1258 (1973)

- 156.) UCHIDA, I., E. CURTIS
A possible association between maternal
radiation and mongolism
Lancet II, 848 (1961)
- 157.) UCHIDA, I.A., R. HOLUNGA, C. LAWIER
Maternal radiation and chromosomal aberrations
Lancet 16, 1045-1049 (1968)
- 158.) WAGENBICHLER, P., W. KILLIAN, A. RETT, W. SCHNEDL
Origin of extra chromosome No. 21 in
Down's syndrome
Humangenetik 32, 13-16 (1976)
- 159.) WAHRMANN, J., K. FRIED
The Jerusalem prospective newborn survey
of mongolism
Ann. NY Acad. Sci. 171, 341-159 (1970)
- 160.) WALD, N., H. TURNER, W. BORGES
Down's syndrome and exposure to X-irradiation
Ann. NY Acad. Sci. 171, 454-465 (1970)
- 161.) WEINSTEIN, E.D., J. WARKANY
Maternal mosaicism and Down's syndrome
(mongolism)
J. Pediat. 63, 599-604 (1963)
- 162.) WENDT, G.G., U. THEILE
Humangenetik und genetische Beratung
Verlag Urban & Schwarzenberg (1974)
- 163.) WUNDERLICH, Ch.
Das mongoloide Kind
Enke-Verlag (1970)
- 164.) YOUNG, W.J.
Genetic considerations in non-disjunction
Ann. NY Acad. Sci. 171, 391-393 (1970)
- 165.) ZELLWEGER, H., G. ABBO
Chromosomal mosaicism and mongolism
Lancet I, 827 (1963)

Meine akademischen Lehrer waren:

Amon, Buchholz, Dimroth, Dittrich, Dombrowski,
Eißner, Eschenbach, Exner, Friederich, Gallwitz,
Ganz, Gerdes, Geus, Golenhofen, Grundner, Haberich,
Habermehl, Hamelmann, Hardewig, Hensel, Hildebrandt,
Hilgermann, Hort, Ihm, Josef, Kaffarnik, Kalbfleisch,
Karlson, Kessler, Kleinsasser, Knauff, Koecke,
Koransky, Kuni, Lange, Ludwig, Mannheim, Maroske,
Martini, Neurath, Niessing, Oepen, Petry, Pohlen,
Portig, Pots, Riecken, Rodeck, Rohen, Schachtschabel,
Schaumlöffel, Schmitz-Moormann, Schneider, Schulte-
Herrmann, Seifart, Siegert, Siegrist, Sodomann,
Stäcker, Straub, Sturm, Stutte, Thoenes, Welge-Lüssen,
Wendt, Wiegandt, Willenbockel.

L E B E N S L A U F

Am 15.08.1953 wurde ich als einzige Tochter des Fernmeldeingenieurs Gerhard Huhn und seiner Frau Marianne, geb. Gerkenmeyer, in Vlotho (Ostwestfalen) geboren.

Von 1960 - 1964 besuchte ich die Bürgerschule II in Vlotho, anschließend das Wesergymnasium, wo ich meine Schulausbildung 1972 mit dem Abitur abschloß.

Seit dem Wintersemester 1972/73 studiere ich ohne Unterbrechung Humanmedizin an der Philipps-Universität in Marburg a.d. Lahn. Im April 1974 erfolgte meine Aufnahme in die Studienstiftung des deutschen Volkes. Die ärztliche Vorprüfung legte ich im August 1974 ab, den 1. Teil der ärztlichen Prüfung im März 1976, schließlich den 2. Teil der ärztlichen Prüfung im August 1977.

Am 2. September 1977 heiratete ich den Medizinstudenten Wulf-Reinhard Gente.

Den 3. Teil des Staatsexamens bestand ich am 5.10. (mündliche Prüfung), 9. und 10.10.1978 (schriftliche Prüfung).

